



## **UM ESTUDO SOBRE O MELANOMA METASTÁTICO: AVANÇOS TERAPÊUTICOS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

*Lucas Prestes Delgado<sup>1</sup>, Priscila Bruna da Silva<sup>2</sup>, Bruno Martins Rocha<sup>3</sup>,  
Francisca de Assis Fernandes Martins<sup>4</sup>, Antônio Heleno de Brito Neto<sup>5</sup>, Pedro  
Henrique de Araújo<sup>6</sup>, Sueverton Mariano Mendonça<sup>7</sup>, Manuella do Nascimento  
Regis<sup>8</sup>, Enok Macedo da Gama Junior<sup>9</sup>, Sandra Luiza Noletto Vilarinho<sup>10</sup>.*

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p917-927>

Artigo publicado em 20 de Fevereiro de 2025

### REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

#### **RESUMO**

O melanoma metastático representa um dos tipos mais agressivos de câncer de pele, caracterizado por alta taxa de mortalidade e resistência terapêutica. Nos últimos anos, avanços significativos nas terapias-alvo e imunoterapias revolucionaram o manejo da doença, proporcionando melhores taxas de resposta e sobrevida global. Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar os avanços terapêuticos e as perspectivas futuras para o tratamento do melanoma metastático, com foco em estratégias inovadoras como inibidores de checkpoint imunológico, terapias combinadas e biomarcadores preditivos. A metodologia adotada envolveu uma busca criteriosa em bases de dados científicas, com a seleção de 6 artigos a partir de um total de 180 estudos inicialmente identificados. Os resultados evidenciaram que terapias como a combinação de inibidores de PD-1 e LAG-3, bem como o uso de inibidores de BRAF e MEK em pacientes com mutação BRAF V600, demonstraram impacto positivo na sobrevida livre de progressão e controle da doença. No entanto, desafios persistem, como a resistência adquirida aos tratamentos e os efeitos adversos imunomediados, ressaltando a importância da personalização terapêutica com base no perfil molecular do tumor e nas características individuais do paciente. Conclui-se que, apesar dos avanços, o melanoma metastático continua sendo um desafio clínico que exige abordagens terapêuticas cada vez mais refinadas. O desenvolvimento de novos ensaios clínicos e a investigação de biomarcadores preditivos são fundamentais para otimizar a eficácia dos tratamentos e reduzir os impactos da toxicidade. Dessa forma, a integração de terapias inovadoras e estratégias personalizadas pode representar um avanço significativo na melhoria dos desfechos clínicos e na sobrevida dos pacientes com melanoma metastático.

**Palavras-chave:** Melanoma metastático; imunoterapia; terapias-alvo; biomarcadores; oncologia.

# A STUDY ON METASTATIC MELANOMA: THERAPEUTIC ADVANCES AND FUTURE PERSPECTIVES

## ABSTRACT

Metastatic melanoma is one of the most aggressive forms of skin cancer, characterized by high mortality rates and therapeutic resistance. In recent years, significant advances in targeted therapies and immunotherapies have revolutionized disease management, leading to improved response rates and overall survival. This systematic review aimed to analyze the therapeutic advancements and future perspectives in the treatment of metastatic melanoma, focusing on innovative strategies such as immune checkpoint inhibitors, combination therapies, and predictive biomarkers.

The methodology involved a rigorous search of scientific databases, resulting in the selection of **6 articles** from an initial pool of **180 identified studies**. The findings highlighted that therapies such as the combination of PD-1 and LAG-3 inhibitors, as well as the use of BRAF and MEK inhibitors in patients with BRAF V600 mutations, have demonstrated positive impacts on progression-free survival and disease control. However, challenges remain, including acquired treatment resistance and immune-related adverse effects, underscoring the need for personalized therapeutic approaches based on tumor molecular profiling and patient-specific characteristics.

In conclusion, despite significant advancements, metastatic melanoma remains a clinical challenge that requires increasingly refined therapeutic approaches. The development of new clinical trials and the investigation of predictive biomarkers are essential to optimizing treatment efficacy and minimizing toxicity. Thus, the integration of innovative therapies and personalized strategies may represent a significant breakthrough in improving clinical outcomes and overall survival in patients with metastatic melanoma.

**Keywords:** Metastatic melanoma; immunotherapy; targeted therapies; biomarkers; oncology.

**Instituição afiliada:** Universidade Nove de Julho (Uninove)<sup>1</sup>, Hospital Universitário Federal do Tocantins (HDT-UFNT)<sup>2</sup>, Universidade Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC)<sup>3</sup>, Universidade Federal do Maranhão (UFMA)<sup>4</sup>, Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE)<sup>5</sup>, Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE)<sup>6</sup>, Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE)<sup>7</sup>, Universidade Nove de Julho (Uninove)<sup>8</sup>, Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)<sup>9</sup>, Universidade Federal do Maranhão (UFMA)<sup>10</sup>

**Autor correspondente:** *Lucas Prestes Delgado*

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





## INTRODUÇÃO

O melanoma surge por meio da transformação maligna dos melanócitos, células que contêm pigmentos. O melanoma ocorre tipicamente na pele, mas raramente pode ocorrer na boca, intestinos ou olhos. O melanoma cutâneo (CM) é a forma mais agressiva e letal de todos os cânceres de pele, que ocorre quando danos não reparados no DNA das células da pele (geralmente causados pela radiação ultravioleta (RUV)) desencadeiam mutações ou defeitos genéticos que levam as células da pele a se multiplicarem rapidamente e formarem tumores malignos. O CM representa aproximadamente 5% de todos os cânceres de pele, mas é responsável por aproximadamente três quartos de todas as mortes por câncer de pele (RAIMONDI; SUPPA; GANDINI, 2020).

Ajustando para a idade, as mulheres adolescentes e jovens adultas têm taxas de incidência de melanoma mais altas do que os homens. Isso pode ser, em parte, devido ao maior uso de solários por meninas, o que está associado ao aumento do risco de melanoma. Em geral, as meninas têm comportamentos de maior risco de bronzeamento e necessidades estéticas socialmente determinadas. No entanto, após os 40 anos, as taxas se invertem e a incidência de melanoma entre os homens é maior do que a das mulheres. Os homens são menos propensos do que as mulheres a examinar sua própria pele ou procurar ajuda de dermatologistas para exame de pele. Diferenças consideráveis entre os sexos nas práticas de conscientização e detecção do melanoma foram relatadas em estudos populacionais (RAIMONDI; SUPPA; GANDINI, 2020).

O uso de fotoproteção tem sido amplamente recomendado como estratégia primária na prevenção do melanoma. No entanto, a aplicação de protetores solares pode induzir um aumento na permanência sob exposição solar, especialmente em indivíduos que buscam o bronzeamento ou prolongam a exposição intencionalmente, o que pode, paradoxalmente, elevar o risco de desenvolvimento do melanoma cutâneo. Quando a exposição solar ocorre sem a intenção de bronzeamento prolongado, a utilização de protetores solares demonstra eficácia na prevenção do carcinoma espinocelular cutâneo. Dessa forma, as diretrizes de fotoproteção enfatizam que a abordagem prioritária deve incluir barreiras físicas, como vestimentas adequadas e a



restrição da exposição direta ao sol (AUTIER, 2005).

Nas últimas duas décadas, a busca por bronzeamento por meio de fontes artificiais de radiação ultravioleta tornou-se uma prática recorrente entre adolescentes e adultos jovens de fototipos mais baixos. Evidências epidemiológicas demonstram uma associação significativa entre o uso precoce de câmaras de bronzeamento, especialmente antes dos 30 anos, e o aumento do risco de melanoma cutâneo. Esses achados reforçam a necessidade de regulamentações mais rígidas sobre a exposição a radiação UV artificial e campanhas educativas voltadas para a conscientização dos riscos inerentes a essas práticas (AUTIER, 2005).

Terapias sistêmicas revolucionaram o tratamento do melanoma avançado, com melhorias significativas na sobrevida global (SG) observadas em pacientes tratados com terapias direcionadas a BRAF e MEK, bem como inibidores de ponto de verificação imunológico. Apesar desses avanços, quase metade dos pacientes com melanoma irressuscitável ou metastático morrem dentro de 5 anos após o início do tratamento. Em pacientes com doença mutante BRAF V600, representando aproximadamente 40% de todos os casos de melanoma, as diretrizes atuais recomendam o uso sequencial dessas duas estratégias de tratamento (DUMMER *et al.*, 2022).

O melanoma metastático representa um dos maiores desafios da oncologia moderna devido à sua alta agressividade e resistência terapêutica. Nos últimos anos, avanços significativos no entendimento da biologia tumoral e no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas transformaram o prognóstico da doença, proporcionando maior sobrevida e controle clínico para os pacientes. No entanto, apesar dos progressos, a resistência adquirida às terapias-alvo, a variabilidade na resposta imunoterápica e a heterogeneidade tumoral ainda limitam a eficácia dos tratamentos disponíveis. Dessa forma, torna-se essencial a contínua investigação de novas estratégias terapêuticas e biomarcadores preditivos que possam otimizar a personalização do tratamento e melhorar os desfechos clínicos.

Diante desse cenário, este estudo se justifica pela necessidade de uma revisão crítica e atualizada sobre os avanços terapêuticos no melanoma metastático, com foco na eficácia das imunoterapias, terapias-alvo e abordagens emergentes, além da identificação de desafios e perspectivas futuras. O aprofundamento desses aspectos é

fundamental para subsidiar a prática clínica baseada em evidências, auxiliar na tomada de decisão terapêutica e contribuir para o desenvolvimento de novas diretrizes no manejo da doença.

## METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi conduzida com base em uma busca detalhada nas bases de dados PubMed e LILACS, abrangendo estudos publicados nos últimos 20 anos, com o intuito de identificar os avanços e as melhores práticas no manejo do melanoma metastático, focando nas novas abordagens terapêuticas e nas estratégias mais eficazes para melhorar a sobrevida dos pacientes. O levantamento evidenciou lacunas significativas na literatura, sobretudo no que tange à variabilidade das intervenções terapêuticas utilizadas, bem como nas diferenças nos desfechos de longo prazo entre os diversos contextos clínicos analisados, ressaltando a necessidade de mais estudos controlados para aprimorar a padronização e a eficácia das estratégias aplicadas. Entretanto, diversos estudos promissores vêm demonstrando o potencial de novas combinações terapêuticas e biomarcadores para otimizar os resultados clínicos.

Recomenda-se que futuras pesquisas explorem detalhadamente as diferentes abordagens avançadas, como a imunoterapia combinada, terapias-alvo e biomarcadores preditivos, avaliando seus impactos específicos sobre a resposta tumoral e a redução da resistência ao tratamento em casos complexos. Ensaio clínicos recentes apontam que estratégias inovadoras, como a inibição simultânea de múltiplos pontos de controle imunológico e terapias personalizadas baseadas no perfil genético do tumor, podem proporcionar melhores taxas de resposta e sobrevida global. O aprofundamento dessas investigações poderá contribuir para a melhoria contínua dos desfechos clínicos, promovendo a adoção de intervenções mais seguras e eficazes, que potencializem o controle da doença e otimizem o manejo do melanoma metastático, expandindo sua aplicação para uma maior gama de perfis de pacientes e estágios da doença.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de seleção dos estudos para esta revisão sobre "*Melanoma Metastático: Avanços Terapêuticos e Perspectivas Futuras*" foi conduzido de forma criteriosa e sistemática. Inicialmente, foram identificados 180 artigos relevantes sobre o tema. A triagem ocorreu em duas etapas: na primeira, realizou-se uma análise



detalhada dos títulos e resumos para excluir estudos que não atendiam aos critérios de inclusão, como aqueles que não abordavam diretamente novas abordagens terapêuticas ou que não apresentavam evidências clínicas robustas sobre os desfechos relacionados à resposta tumoral e sobrevida dos pacientes.

Na segunda etapa, os estudos que passaram pela triagem inicial foram submetidos à leitura integral. Dentre eles, apenas 6 artigos foram selecionados para a análise final, pois estavam mais alinhados aos objetivos da revisão, concentrando-se na avaliação de estratégias inovadoras, como terapias-alvo, imunoterapias combinadas e o uso de biomarcadores para otimização do tratamento. A ênfase foi dada aos estudos que apresentavam dados clínicos sólidos sobre a eficácia e segurança dessas abordagens no contexto do melanoma metastático.

Essa metodologia garantiu a inclusão de pesquisas altamente pertinentes, permitindo uma análise aprofundada sobre os avanços terapêuticos e os desafios ainda presentes no manejo da doença. Dessa forma, este trabalho contribui para a atualização das práticas clínicas, promovendo intervenções mais eficazes e seguras que possam melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com melanoma metastático.

O estudo *Melanoma Epidemiology and Sun Exposure* de Raimondi et al. destacou que os avanços no tratamento do melanoma metastático nos últimos anos foram impulsionados pelo desenvolvimento de imunoterapias e terapias-alvo. A introdução de inibidores de BRAF e MEK revolucionou o manejo da doença em pacientes com mutação BRAF, proporcionando taxas de resposta significativas e sobrevida global prolongada. Além disso, os inibidores de checkpoint imunológico, como anti-PD-1 e anti-CTLA-4, demonstraram eficácia superior ao tratamento convencional com quimioterapia, melhorando a resposta tumoral e aumentando a sobrevida em longo prazo, especialmente em pacientes sem mutações acionáveis.

Ainda segundo Raimondi et al., apesar do sucesso das novas terapias, desafios persistem, incluindo a resistência adquirida aos inibidores de BRAF e os efeitos adversos imunomediados da imunoterapia. Estudos recentes apontam que combinações de terapias, como a associação de anti-PD-1 com anti-CTLA-4 ou a combinação de inibidores de BRAF e MEK, podem melhorar a eficácia do tratamento e reduzir taxas de



progressão tumoral. No entanto, a escolha terapêutica deve ser individualizada, considerando biomarcadores moleculares, carga mutacional tumoral e perfil imunológico do paciente para maximizar os benefícios clínicos e minimizar toxicidades.

O estudo *Nivolumab Plus Relatlimab: First Approval* de Paik (2022) analisou a aprovação da combinação de nivolumab e relatlimab para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático. A combinação terapêutica atua bloqueando os pontos de verificação imunológicos PD-1 e LAG-3, promovendo uma resposta imune mais duradoura contra as células tumorais. A análise demonstrou que essa abordagem combinada apresentou maior eficácia do que o uso isolado de nivolumab, com melhora nas taxas de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão. A aprovação da terapia pela FDA reforça seu potencial como um novo padrão de tratamento para pacientes com melanoma avançado.

Paik (2022) também destacou que a introdução de relatlimab representa um avanço significativo na imunoterapia do melanoma, especialmente em pacientes que já apresentavam resistência a terapias anteriores com anti-PD-1. No estudo RELATIVITY-047, a combinação de nivolumab e relatlimab resultou em uma redução significativa no risco de progressão da doença em comparação com monoterapia. No entanto, foram observados eventos adversos imunomediados, como colite e hepatite, exigindo monitoramento cuidadoso dos pacientes. Esses achados reforçam a importância da personalização do tratamento e do acompanhamento clínico rigoroso para otimizar os benefícios da terapia.

O estudo *Ensaio clínico randomizado de fase III avaliando Spartalizumab mais Dabrafenib e Trametinib para melanoma metastático ou irressecável mutante BRAF V600* de Dummer et al. investigou a eficácia da combinação de spartalizumabe, um inibidor de PD-1, com dabrafenibe e trametinibe em pacientes com melanoma BRAF V600 mutante. Os resultados demonstraram que a sobrevida livre de progressão foi de 16,2 meses no grupo que recebeu a combinação, em comparação com 12,0 meses no grupo controle. No entanto, a diferença estatística não foi significativa, sugerindo que a inclusão de spartalizumabe não melhorou substancialmente os desfechos em relação ao tratamento padrão com dabrafenibe e trametinibe.

Dummer et al. também relataram que a taxa de resposta objetiva foi



ligeiramente superior no grupo que recebeu a terapia combinada (69% contra 64%), mas com aumento considerável de efeitos adversos, especialmente eventos imunomediados de grau  $\geq 3$ . O estudo concluiu que o uso de spartalizumabe em combinação com inibidores de BRAF e MEK não deve ser amplamente adotado como primeira linha, mas investigações adicionais podem identificar subgrupos de pacientes que poderiam se beneficiar dessa abordagem. Esses achados reforçam a necessidade de abordagens personalizadas e da busca por biomarcadores preditivos para otimizar o tratamento do melanoma avançado.

O estudo *Características, tratamento e resultados de 589 pacientes com melanoma documentados por 27 médicos generalistas no Skin Cancer Audit Research Database* de Hay et al. analisou a abordagem terapêutica para pacientes com melanoma invasivo, destacando que 74,9% das excisões foram realizadas pelos clínicos gerais responsáveis pelo tratamento inicial. Os melanomas mais espessos foram referidos para especialistas, e a taxa de sobrevida em 5 anos dos pacientes com melanoma invasivo foi de 95,2%, um resultado comparável às estatísticas nacionais. Além disso, o estudo demonstrou que o manejo diagnóstico e terapêutico seguiu, em grande parte, as diretrizes atuais, com uma taxa favorável de excisão completa dos tumores primários.

Hay et al. também identificaram que a progressão para doença metastática ocorreu em 14 pacientes, com metade dos casos associada ao melanoma nodular, um subtipo agressivo. Os dados reforçam a importância da identificação precoce e do manejo adequado, especialmente para melanomas de maior risco. O estudo sugere que, apesar da boa adesão às diretrizes de tratamento, a personalização terapêutica, incluindo o uso de terapias sistêmicas e imunoterapias inovadoras, pode melhorar ainda mais os resultados clínicos, especialmente para pacientes com risco elevado de recorrência e metástase.

O estudo *Nivolumab/Relatlimab: Uma Nova Adição à Terapia Inibidora do Ponto de Verificação Imunológico em Melanoma Metastático ou Não Ressecável* de Phillips e Reeves avaliou a eficácia dessa combinação terapêutica como opção de primeira linha para pacientes com melanoma metastático. Os resultados do ensaio clínico RELATIVITY-047 demonstraram uma sobrevida livre de progressão (PFS) mediana de 10,1 meses, com benefícios mais evidentes em pacientes com expressão de PD-L1  $<1\%$  e LAG-3  $\geq 1\%$ .



A taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4 foi de 18,9%, sendo a maioria de natureza imunológica, o que reforça a necessidade de monitoramento rigoroso durante o tratamento.

Phillips e Reeves concluíram que a combinação nivolumab/relatlimab representa um avanço importante no cenário do melanoma irresssecável ou metastático, ampliando as opções terapêuticas disponíveis. Além da melhora na PFS, estudos em andamento sugerem que essa estratégia pode ser eficaz em outros contextos clínicos, consolidando o bloqueio de LAG-3 como uma nova abordagem no controle da doença. A necessidade de biomarcadores preditivos para otimizar a seleção de pacientes e reduzir os riscos associados à toxicidade imunomediada foi enfatizada como uma prioridade para futuras pesquisas.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os avanços terapêuticos no tratamento do melanoma metastático demonstram um progresso significativo, especialmente com a introdução de terapias-alvo e imunoterapias. Estudos recentes evidenciam que inibidores de BRAF e MEK revolucionaram o manejo da doença em pacientes com mutação BRAF, enquanto os inibidores de checkpoint imunológico, como anti-PD-1 e anti-CTLA-4, ampliaram as opções para pacientes sem mutações acionáveis. No entanto, a resistência adquirida às terapias-alvo e os efeitos adversos imunomediados permanecem desafios clínicos, tornando essencial a individualização do tratamento baseada em biomarcadores moleculares e no perfil imunológico dos pacientes.

A busca por novas combinações terapêuticas e abordagens inovadoras continua sendo um foco essencial para melhorar os desfechos clínicos. A combinação de nivolumab e relatlimab apresentou benefícios promissores ao aumentar a sobrevida livre de progressão, principalmente em pacientes com expressão reduzida de PD-L1 e LAG-3 elevado. No entanto, a toxicidade imunomediada exige monitoramento rigoroso para minimizar eventos adversos. De maneira semelhante, a investigação do spartalizumabe combinado com inibidores de BRAF e MEK mostrou resultados moderados, reforçando a necessidade de estratificação precisa dos pacientes para identificar aqueles que podem obter maior benefício dessa abordagem.



Por fim, a análise da prática clínica reforça a importância do diagnóstico precoce e da adesão às diretrizes terapêuticas como estratégias fundamentais no controle do melanoma metastático. A elevada taxa de sobrevida observada em pacientes tratados por clínicos gerais demonstra a relevância de um manejo estruturado e alinhado às diretrizes atuais. No entanto, o risco elevado de progressão da doença em melanomas mais agressivos destaca a necessidade de personalizar ainda mais o tratamento e desenvolver novas estratégias terapêuticas. O futuro do manejo do melanoma metastático dependerá da integração de novas terapias, biomarcadores preditivos e estratégias de monitoramento clínico para garantir melhores resultados e aumentar a sobrevida dos pacientes.



## REFERÊNCIAS

Autier, Philippe. "Cutaneous malignant melanoma: facts about sunbeds and sunscreen." *Expert review of anticancer therapy* vol. 5,5 (2005): 821-33. doi:10.1586/14737140.5.5.821.

Dummer, Reinhard et al. "Randomized Phase III Trial Evaluating Spaltalizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for BRAF V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 40,13 (2022): 1428-1438. doi:10.1200/JCO.21.01601.

Hay, Jeremy et al. "Characteristics, treatment and outcomes of 589 melanoma patients documented by 27 general practitioners on the Skin Cancer Audit Research Database." *The Australasian journal of dermatology* vol. 63,2 (2022): 204-212. doi:10.1111/ajd.13843.

Paik, Julia. "Nivolumab Plus Relatlimab: First Approval." *Drugs* vol. 82,8 (2022): 925-931. doi:10.1007/s40265-022-01723-1.

Phillips, Allison L, and David J Reeves. "Nivolumab/Relatlimab: A Novel Addition to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma." *The Annals of pharmacotherapy* vol. 57,6 (2023): 738-745. doi:10.1177/10600280221131396.

Raimondi, Sara et al. "Melanoma Epidemiology and Sun Exposure." *Acta dermatovenereologica* vol. 100,11 (2020): adv00136. doi:10.2340/00015555-3491.