

# MELANOMA CUTÂNEO: PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO – UMA REVISÃO ABRANGENTE

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Mariana da Cruz Campos**

Residente de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano HCTCO Teresópolis RJ.

### **Gustavo Moreira Savattonne Pimentel**

Cirurgião Geral e Oncológico do Hospital São José Teresópolis RJ

**RESUMO:** O melanoma é um tipo de câncer de pele que representa uma preocupação significativa em termos de saúde pública, devido à sua agressividade e potencial metastático. Assim, detectar precocemente o melanoma é fundamental para reduzir os danos e as mortes decorrentes dessa doença. O objetivo desse estudo foi o de fornecer uma visão geral completa e atualizada sobre o melanoma, com foco especial em diagnóstico e tratamento. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre melanoma cutâneo, baseada em artigos científicos, pesquisados nos bancos de dados PubMed e SciELO, em busca de artigos com texto completo, publicados entre 2018-2023. A abordagem do melanoma cutâneo requer um diagnóstico precoce e preciso, a escolha do tratamento mais adequado às características individuais

do paciente, podendo incluir cirurgia, imunoterapia, terapia-alvo, radioterapia, quimioterapia e terapias adjuvantes, além da implementação de medidas preventivas. O trabalho conjunto entre médicos, pesquisadores e pacientes é fundamental para avançar no entendimento dessa doença complexa e melhorar os resultados clínicos para aqueles afetados pelo melanoma cutâneo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Melanoma, Câncer de pele, Linfonodo sentinela

## **INTRODUÇÃO**

O câncer de pele é o tipo mais comum de câncer, representando mais de 50% de todos os tumores malignos diagnosticados anualmente em todo o mundo. É dividido em dois grupos: não melanoma e melanoma. O primeiro grupo inclui o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular, enquanto o segundo grupo é composto pelo melanoma maligno cutâneo. Embora o melanoma represente apenas 2-5% dos casos de câncer de pele, é responsável por até 80% das mortes relacionadas a essa doença. O

melanoma é gerado nos melanócitos da camada basal da epiderme e pode se espalhar para camadas mais profundas da pele. Embora não seja um tumor muito frequente, sua incidência tem crescido exponencialmente nos últimos anos, especialmente em populações de pele caucasiana, com uma taxa anual de 3 a 7%. Estima-se que sua incidência dobrará a cada 10 ou 20 anos. [1]

Porém, campanhas de prevenção primária e secundária do melanoma têm diminuído progressivamente a incidência de casos graves, o que faz com que 90% dos pacientes com melanoma sejam inicialmente diagnosticados nos estádios I e II, com diagnóstico de estádios mais avançados apresentando incidência menor. [2]

Por outro lado, tem sido observada uma variação na taxa de disseminação do melanoma entre diferentes populações de pele branca, mas embora a radiação ultravioleta tenha sido considerada a causa principal do melanoma, pesquisas recentes indicam que a ocorrência desse tipo de câncer pode ser influenciada por uma combinação de fatores ambientais e genéticos. Já foram identificadas várias causas ambientais potenciais para o desenvolvimento do melanoma, como exposição a produtos químicos carcinogênicos, poluentes e hábitos de vida, bem como fatores genéticos que podem predispor certos indivíduos ao desenvolvimento do melanoma. Porém, mais pesquisas ainda são necessárias para aprofundar a compreensão sobre como esses fatores interagem e contribuem para a ocorrência do melanoma. [3]

O melanoma representa uma preocupação significativa em termos de saúde pública devido à sua agressividade e potencial metastático. Detectar precocemente o melanoma é fundamental para reduzir os danos e as mortes decorrentes desse tipo de câncer de pele. Vários fatores interferem no diagnóstico do melanoma, por isso é fundamental reconhecê-los para desenvolver estratégias eficazes de detecção precoce e iniciar o tratamento rapidamente. [4]

Espera-se que esta revisão proporcione uma compreensão aprofundada do melanoma, auxiliando médicos, pesquisadores e profissionais de saúde no diagnóstico precoce, tratamento efetivo e implementação de medidas preventivas adequadas.

## JUSTIFICATIVA

O melanoma cutâneo é uma forma grave de câncer de pele que pode ter impacto significativo na saúde e qualidade de vida dos indivíduos afetados. Sua incidência vem aumentando ao longo dos anos, destacando a importância de um estudo com uma abordagem abrangente que englobe desde o diagnóstico precoce até o tratamento e sua prevenção efetiva.

Diante dessa importância, essa revisão pode ajudar a aumentar a conscientização sobre a doença, destacando sua prevalência e seu impacto na sociedade, assim como fornecer informações atualizadas sobre as técnicas de diagnóstico, destacando sua

eficácia e importância na detecção precoce da doença. Além disso, também pode fornecer informações sobre a eficácia do tratamento, efeitos colaterais e considerações relevantes para ajudar a tomada de decisão clínica.

## OBJETIVOS

### Objetivo geral

Fornecer uma visão geral completa e atualizada sobre o melanoma, com foco especial em diagnóstico e tratamento.

### Objetivos específicos

- Abordar a importância de reconhecer as características das lesões de pele suspeitas durante o diagnóstico, bem como da utilização do índice de Breslow e do estadiamento tumoral para avaliar a progressão da doença.
- Discutir a questão das margens de segurança em cirurgia.
- Analisar a necessidade de radioterapia e quimioterapia.
- Explicar o uso de outros métodos de tratamento mais modernos e suas indicações, assim como das medidas de acompanhamento e reabordagem.
- Enfatizar a relevância dos métodos preventivos.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os melanócitos são células presentes no nível basal da epiderme que produzem melanina, o pigmento absorvedor de radiação ultravioleta (UV). Existem duas formas de melanina produzidas pelos melanócitos: o pigmento preto/marrom eumelanina e o pigmento vermelho/amarelo feomelanina. Embora sejam uma população celular minoritária, com baixa taxa de divisão, sua função é essencial na proteção da pele contra os efeitos nocivos da radiação UV. Quando expostos ao sol, os queratinócitos produzem o hormônio estimulante de  $\alpha$ -melanócitos ( $\alpha$ -MSH), que estimula os melanócitos a sintetizarem melanina. Essa melanina é transferida dos melanócitos para os queratinócitos circundantes, protegendo seus núcleos dos danos causados pela radiação UV. À medida que os queratinócitos amadurecem, eles se tornam anucleados e morrem, formando uma camada de células mortas que atua como uma barreira de proteção para as células vivas da pele. Assim, tanto a melanina nos queratinócitos quanto essa camada de queratinócitos mortos desempenham um papel crucial na proteção da pele contra os danos causados pela radiação UV. A eumelanina mais escura é um melhor escudo UV e, conseqüentemente, pessoas com pele mais escura têm um menor risco de câncer de pele. Já a feomelanina não apenas oferece menos proteção contra a radiação UV, mas sua produção produz carcinógenos. [5]

No Brasil, o câncer de pele é responsável por 30% de todos os diagnósticos de câncer. Dentre eles, o melanoma cutâneo maligno é o tipo mais agressivo e representa cerca de 5% dos tumores cutâneos malignos, sendo responsável pela maioria das mortes relacionadas ao câncer de pele. No entanto, se diagnosticado precocemente, a remoção completa da lesão pode resultar em taxas favoráveis de sobrevida. Porém, muitas vezes os sinais e sintomas do melanoma são desvalorizados, o que pode levar a um atraso no diagnóstico. O principal sinal de alerta é a alteração do aspecto clínico de nevos (pintas) preexistentes ou a ocorrência de uma nova lesão pigmentada. Alterações como variação de cor, diâmetro, altura ou forma (assimetria) são relatadas por 80% dos pacientes no momento do diagnóstico. [4]

A classificação inicial do melanoma era baseada na origem do tumor (nevo existente, lesão melanocítica adquirida, pele livre de manchas), mas na década de 1960, Wallace Clark, dermatologista, sugeriu que o melanoma deveria ser classificado com base em características histológicas, descrevendo inicialmente três variantes: melanoma extensivo superficial (MES), melanoma lentigo maligno (LMM) e melanoma nodular (MN). Clark foi o primeiro a reconhecer que o melanoma é uma doença heterogênea, demonstrando que as variantes se comportavam de forma diferente, tinham diferenças de prognóstico e que nem todos os melanomas deveriam ser tratados da mesma maneira. Então, em 1966, propôs um sistema de avaliação do melanoma baseado na profundidade de invasão das células do melanoma na derme e na gordura subcutânea: Nível I: as células do melanoma estão confinadas à epiderme (*melanoma in situ*); Nível II: invasão de células únicas ou ninhos muito pequenos de melanoma na derme papilar; Nível III: células de melanoma “preenchem e expandem” a derme papilar; Nível IV: invasão da derme reticular; Nível V5: invasão da gordura subcutânea. [5]

Em 1970, Alexander Breslow desenvolveu um método ainda mais preciso para classificar o melanoma, com base em uma profundidade medida de invasão que capturasse a espessura do tumor. É chamado como sistema de classificação de Breslow, índice de Breslow ou profundidade de Breslow, pois baseia-se na profundidade de invasão do tumor em milímetros e não na profundidade por compartimentos anatômicos, que variam em espessura em diferentes locais anatômicos. Breslow também dividiu inicialmente o melanoma em cinco estágios: Estágio I: menor ou igual a 0,75 mm; Estágio II: 0,76 – 1,5 mm; Estágio III: 1,51–2,25 mm; Estágio IV: 2,26–3,0 mm; Estágio V: maior que 3,0 mm. Breslow também demonstrou que pacientes com melanomas mais finos (estádios I e II) tinham muito mais chance de sobrevida e menor risco de metástases regionais e à distância. [5]

Seja qual for a classificação, o melanoma deve ser tratado logo após ser diagnosticado, mas existe uma orientação limitada sobre quando o tratamento imediato é importante e quando o atraso é aceitável. Também há divergências em relação ao atraso no tratamento que é considerável aceitável. Um exemplo é o melanoma invasivo  $\geq 0,8$  mm

de profundidade, cujo limite superior mais baixo aceitável é de 32 dias. [6]

De qualquer forma, devido ao alto potencial de metástase, é essencial reconhecer precocemente o melanoma. No entanto, isso pode ser um desafio para dermatologistas, cancerologistas e cirurgiões, que devem realizar o diagnóstico diferencial com várias outras patologias sem retardar o diagnóstico definitivo e sua terapêutica. Nesse sentido, a educação do paciente é fundamental para o diagnóstico precoce e o sucesso do tratamento do melanoma. O nível de escolaridade e fatores socioeconômico-culturais dos pacientes podem influenciar no reconhecimento precoce das alterações associadas ao melanoma. Além disso, a restrição do acesso a centros especializados pode contribuir para o atraso no diagnóstico. [4]

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre melanoma cutâneo, baseada em artigos científicos, pesquisados nos bancos de dados PubMed e SciELO, utilizando as seguintes combinações de descritores: *melanoma*; *diagnosis*; *treatment*.

Os critérios de inclusão utilizados como filtros de busca foram: publicação dos últimos 5 anos (2018-2023); texto completo; idioma português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão, aplicados durante a análise de conteúdo dos artigos apresentados pelas bases de dados, foram: estudos sobre câncer de pele não-melanoma; estudos sobre melanoma em outras áreas que não a cútis, como vulva, cólon, unha, cavidade oral etc.

No PubMed estabeleceu-se que todos os três descritores estivessem presentes no título, para limitar a pesquisa aos artigos melhor direcionados ao tema desse estudo, sendo a pesquisa executada da seguinte forma: (melanoma[Title]) AND (diagnosis[Title]) AND (treatment[Title]). No SciELO seguiu-se um critério diferente, pois com os três descritores no título não houve disponibilidade de nenhum artigo. Portanto, determinou-se que apenas o primeiro dos descritores estivesse no título: (ti:(melanoma)) AND (diagnosis) AND (treatment).

A busca resultou, inicialmente, em 44 artigos no PubMed e 26 no SciELO. Após realizada a análise de conteúdo, foram escolhidos 13 artigos na base PubMed e 3 no SciELO, totalizando 16 artigos para uso nessa revisão. Também foram utilizadas as Diretrizes para melanoma cutâneo do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), versão 1 e 2 de 2023 e uma publicação do Hospital Universitário Walter Cantídio, do Ceará, para coleta de imagens para ilustrar esse trabalho.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Diagnóstico

Considera-se como características clínicas sugestivas de melanoma maligno

as seguintes: assimetria; bordas irregulares; coloração não uniforme; diâmetro maior que 5 mm; evolução que muda ao longo do tempo (mudança de aparência). [7] Assim, na avaliação clínica, as lesões pigmentares suspeitas são geralmente analisadas com o conceito de “patinho feio” com a regra do ABCDE: (A) Assimetria; (B) irregularidades de Bordas; (C) heterogeneidade de Cores; (D) Diâmetro;(E) Evolução. A evolução é um critério muito importante porque também pode ajudar a identificar melanomas amelanóticos de crescimento rápido em pacientes instruídos. E esse conceito de “patinho feio” ajuda a identificar melanomas, pois nevos de um mesmo indivíduo tendem a se assemelhar uns aos outros e melanomas muitas vezes não se encaixam nesse padrão (Figuras 1). [8]

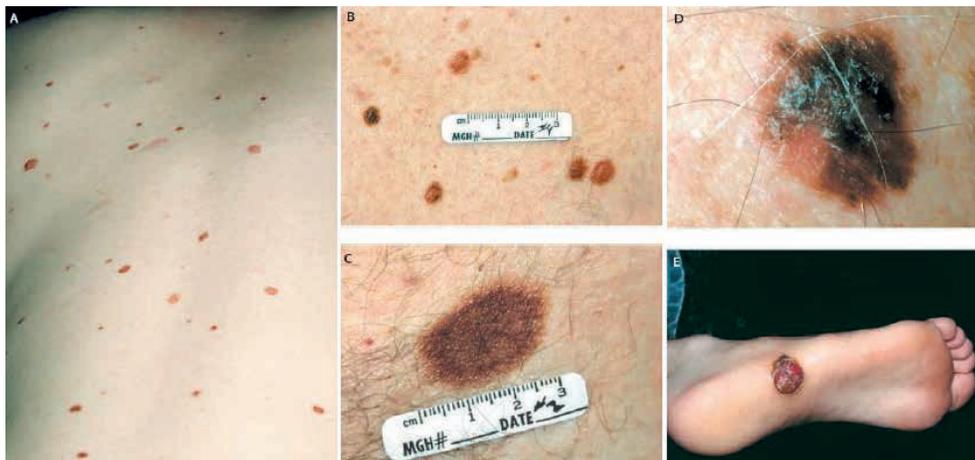


Figura 1 - Nevos atípicos e melanomas. (A) Nevos atípicos múltiplos; (B) Nevos em “ovo-frito” (elevação); (C) Nevo aumentado (2,5 cm de diâmetro); (D) Melanoma superficial disseminativo; (E) Melanoma acral.

Fonte: [9]

A histopatologia continua sendo o padrão-ouro do diagnóstico do melanoma, embora evidências recentes destaquem que ela não está isenta de limitações para a avaliação das proliferações melanocíticas. [10] Para isso, a biópsia excisional deve ter espessura total com margem lateral mínima. A espessura máxima em milímetros é relatada com precisão de 0,1 mm (arredondamento a partir de 0,05), presença de ulceração e desobstrução das margens cirúrgicas, segundo orientação do *American Joint Committee on Cancer*. Outro método diagnóstico interessante é a dermatoscopia, que quando realizada por um médico experiente, pode aumentar a acurácia diagnóstica. [8]

Devido ao risco elevado de metástases, em algumas fases da doença podemos lançar mão da avaliação com exames complementares, como exemplos podemos citar os exames de sangue (principalmente LDH – usada como biomarcador de doença metastática progressiva; e cálcio – hipercalcemia é o achado mais frequente em malignidade), tomografia computadorizada, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons (PET).

Lembrando que nem todos os exames serão indicados em todos os pacientes. [11]

Têm sido desenvolvidos estudos sobre biomarcadores, destacando-se sobre vesículas extracelulares circulantes derivadas do melanoma, que foram identificadas na circulação e demonstraram desempenhar um papel significativo na tumorigênese e progressão da doença. Elas oferecem vantagens sobre outras fontes potenciais de biomarcadores, sendo uma opção atraente para biópsia líquida, tendo relevância para o monitoramento da progressão e resposta ao tratamento. Essas vesículas extracelulares derivadas do melanoma provavelmente desempenharão um papel fundamental no manejo clínico e na vigilância de todos os pacientes com melanoma em um futuro próximo. [13]

Entre as vesículas extracelulares circulantes destacam-se os exossomos, que são mensageiros intercelulares essenciais e estão recebendo grande interesse da comunidade científica, por seu importante papel na progressão, diagnóstico e tratamento do melanoma. Especialmente, os miRNAs derivados dos exossomos são fundamentais durante esse processo. Esses miRNAs têm um papel crítico na progressão do melanoma, incluindo metástase, estabelecimento do microambiente tumoral, angiogênese e escape imune. Eles mostram potencial como marcadores diagnósticos e alvos terapêuticos para o melanoma. Portanto, mais informações clínicas sobre os miRNAs exossomais de melanoma são necessárias, para avaliar os melhores candidatos e alvos de miRNAs. Existem esforços promissores, como o uso de agentes anticâncer naturais e a construção de exossomos projetados como veículos de transporte, que podem oferecer terapias direcionadas e eficazes para o melanoma. [14]

Por outro lado, em estudo realizado com o objetivo de identificar as principais variáveis relacionadas ao atraso no diagnóstico do melanoma cutâneo, foi preocupante notar que muitas pessoas, tanto pacientes quanto profissionais de saúde, têm pouco conhecimento sobre esse tipo de câncer e como identificar seus primeiros sinais. Esse problema é especialmente grave na atenção primária, o que pode levar a diagnósticos tardios e atrasos no tratamento. Nesse sentido, como a diferenciação visual do melanoma precoce com o nevo benigno é difícil, muitas vezes, o paciente e seus familiares reconhecem primeiramente o melanoma. Torna-se premente implementar estratégias de conscientização para reduzir o tempo de diagnóstico desses tumores e melhorar o cuidado com os pacientes, assim como conscientizar sobre medidas de prevenção. [4][15]

No cenário do diagnóstico precoce, os fatores de risco e fatores prognósticos desempenham um papel fundamental. O reconhecimento de fatores de risco é fundamental para a identificação precoce de indivíduos de alto risco e para a implementação de medidas preventivas adequadas, como proteção solar e exames regulares da pele. Além disso, os fatores prognósticos desempenham um papel essencial na avaliação clínica e na tomada de decisões terapêuticas. O conhecimento desses fatores permite uma estratificação adequada dos pacientes em grupos de risco, auxiliando na seleção do tratamento mais apropriado e no acompanhamento regular para detectar precocemente qualquer sinal de

recorrência ou progressão. Portanto, a avaliação cuidadosa dos fatores de risco e fatores prognósticos é essencial para um manejo eficaz do melanoma cutâneo. A compreensão desses aspectos permite uma abordagem personalizada, adaptada às características individuais de cada paciente, contribuindo para uma melhor prevenção, diagnóstico precoce e tratamento do melanoma cutâneo.

## Sobre fatores de risco e prognósticos

Existem critérios utilizados para rastrear o melanoma, que incluem identificar fatores de risco. Segundo a *Asociación Colombiana de Hematología y Oncología* (ACHO), recomenda-se que os pacientes que apresentam associação com algum dos seguintes fatores de risco para melanoma sejam encaminhados ao oncologista dermatologista ou a um dermatologista com experiência em lesões malignas de pele para acompanhamento periódico: acima de 60 anos; predisposição fenotípica com presença de nevo (50 ou mais) e múltiplas sardas; história pessoal de 3 ou mais queimaduras solares na infância ou juventude; lesões pré-neoplásicas como ceratoses actínicas ou história de câncer de pele espinocelular; imunodeficiência adquirida ou por transplante de órgãos; história familiar de melanoma; exposição solar crônica. A presença desses fatores de risco pode influenciar a probabilidade de desenvolvimento do melanoma cutâneo. [7]

Entre os fatores prognósticos, a classificação de Clark gerou mudanças no tratamento padrão para pacientes nos estágios iniciais do melanoma, ao observar que pacientes com invasão cutânea mais profunda (nível III-V) eram mais propensos a ter invasão linfonodal, o que determinou que a dissecação linfonodal deveria ser limitada apenas a pacientes com melanoma que haviam passado pela derme papilar. Já a classificação de Breslow permitiu ressecções menores do que as comumente realizadas na época e, fez com que os médicos avaliassem melhor o risco de o melanoma ter se espalhado para os linfonodos, determinando se a remoção linfonodal era necessária, seguindo-se a recomendação de que pacientes com espessura de Breslow de 1,5 mm ou mais apresentam maior probabilidade de se beneficiar da dissecação profilática de linfonodos. [5]

O índice de Breslow é um importante fator prognóstico para o melanoma maligno cutâneo, pois fornece informações quantitativas sobre a profundidade do tumor na pele e tecidos mais profundos. É utilizado em conjunto com outros fatores prognósticos, como ulceração, índice mitótico, número e tamanho de nódulos metastáticos, presença de metástases e níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH), para classificar o estágio do câncer de acordo com a classificação Tumor, Nódulo e Metástase (TNM) do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). A espessura de Breslow é um forte preditor de metástase linfonodal, pois quanto mais profundo o tumor na pele, maior a probabilidade de infiltração linfática. Cabe ressaltar que o envolvimento de linfonodos é um fator prognóstico de grande importância. [1]

Por exemplo, uma espessura de Breslow de <0,8 mm, considerado um tumor fino, indica uma sobrevida em 10 anos de 98%. No entanto, esses melanomas finos ainda são responsáveis por 22% a 29% das mortes relacionadas ao melanoma. Em parte, isto deve-se ao aumento da incidência desses tumores mais finos, assim como a uma maior ênfase na detecção precoce. [13]

Além do índice de Breslow, o índice mitótico também é um dos fatores prognósticos mais relevantes identificados para o melanoma maligno cutâneo. É definido como a proporção do número de células em mitose para o número total de células por mm<sup>2</sup> e é amplamente reconhecido como um fator prognóstico independente. Alguns autores atribuem maior importância ao índice mitótico em comparação com a presença de ulceração como fator prognóstico. A sobrevida em 8 anos dos pacientes com melanoma com mais de 6 mitoses/mm<sup>2</sup> é de apenas 38,2% em comparação com 95% daqueles sem mitose. Além disso, o índice mitótico está diretamente relacionado ao índice de Breslow. [1]

Esses resultados destacam a importância do índice mitótico na avaliação do prognóstico do melanoma cutâneo. Ao considerar esse fator, os profissionais de saúde podem obter informações valiosas sobre a agressividade do tumor e ajustar as estratégias de tratamento de acordo. O índice mitótico oferece uma visão adicional e complementar à ulceração, fornecendo uma avaliação mais abrangente do risco de progressão e sobrevida do paciente com melanoma cutâneo.

A ulceração é outro fator, sendo relatada como menos comum em melanomas finos (6% em melanomas < 1 mm) e mais comum em melanomas espessos (63% em melanomas > 4 mm). Observou-se também que melanomas ulcerados maiores que 4 mm sem comprometimento linfonodal têm pior prognóstico do que alguns melanomas com metástases locorregionais. [1]

O reconhecimento da ulceração como um indicador prognóstico relevante pode auxiliar os profissionais de saúde na identificação de casos com necessidade de intervenções terapêuticas mais agressivas e em um acompanhamento cuidadoso para monitorar possíveis metástases.

Há também a concentração sérica de LDH, um preditor importante de diminuição da sobrevida e está correlacionada com o número de metástases em pacientes com melanoma. Um estudo recente revelou que níveis elevados de LDH apresentam uma sensibilidade de 79% e especificidade de 92% na detecção da progressão para o estágio IV do melanoma. [1]

Em outras palavras, o monitoramento regular da LDH pode ajudar a identificar precocemente a progressão da doença, permitindo intervenções terapêuticas oportunas e adequadas. Contudo, é importante que haja combinação de diferentes marcadores e exames auxiliares, contribuindo para uma melhor compreensão da evolução do melanoma e auxiliando na tomada de decisões clínicas fundamentadas.

O AJCC também desempenhou um papel fundamental na criação do sistema de

estadiamento TNM (tumor, nódulo, metástase). Esse sistema fornece aos profissionais envolvidos diretriz para o estadiamento de pacientes com melanoma. Combinando atributos histológicos do tumor primário (T), a presença e extensão de doença linfonodal regional (N) e a presença e extensão de metástases à distância (M), podendo atribuir aos pacientes um agrupamento de estágios que está fortemente relacionado à sobrevida e prognóstico. O sistema de estadiamento TNM é uma ferramenta essencial para a avaliação e manejo adequados dos pacientes com melanoma, permitindo uma classificação consistente e auxiliando na tomada de decisões clínicas. [5]

O uso dos testes prognósticos de GEP (*Genomic Expression Profile*, ou seja, perfil de expressão genômica), são utilizados para analisar o perfil genético de um indivíduo e prever o curso da doença ou a resposta ao tratamento. É uma técnica importante na medicina personalizada, que busca adaptar o tratamento às características individuais de cada paciente. Contudo, as Diretrizes do NCCN não recomendam seu uso para diferenciar melanomas de baixo risco dos de alto risco de metástase, como substitutos dos procedimentos de estadiamento patológico e não são recomendados fora do contexto de um estudo ou ensaio clínico. Além disso, é importante ressaltar que o teste GEP não deve ser utilizado como guia para tomada de decisão clínica em pacientes com melanoma estágio I, já que há uma baixa probabilidade de metástase nesse subgrupo e uma maior proporção de resultados falso-positivos. [16]

## Tratamento

Nos estágios iniciais, o melanoma pode ser tratado com sucesso apenas com cirurgia e as taxas de sobrevida são altas, mas após a metástase as taxas de sobrevida caem significativamente. Portanto, o diagnóstico precoce e correto é fundamental para garantir que os pacientes tenham o melhor desfecho possível. [5]

Na suspeita clínica de melanoma cutâneo devemos proceder a biópsia excisional com margens mínimas e de espessura total de pele incluindo tecido celular subcutâneo, sendo realizado demais condutas cirúrgicas após resultados anatomopatológicos e avaliação do breslow que avalia a indicação de ampliação de margens de acordo com a espessura da lesão. Em pacientes com tumores de espessura maior que 0,8 mm ou tumores mais finos, mas ulcerados ou com presença de microssateliteose, a biópsia do linfonodo sentinela é realizada. Se células de melanoma são encontradas nos linfonodos sentinela, os linfonodos restantes na área podem ser removidos. [5]

Embora a cirurgia forneça a única cura definitiva para o melanoma, o papel dos procedimentos cirúrgicos para o manejo global do melanoma gradualmente se torna cada vez mais limitado. A mudança recente mais significativa de prática resultou de estudos que demonstraram que não houve benefício na sobrevida da dissecação completa de linfonodos após uma biópsia linfonodal positiva. Em contraste, a importância da biópsia do linfonodo

sentinela como procedimento de estadiamento foi aprimorada com a introdução da terapia adjuvante para o estágio III. [10]

Em casos de doença metastática conhecida, os tumores metastáticos podem ser removidos cirurgicamente em algumas situações. No entanto, é importante destacar que o tratamento cirúrgico não é curativo nesse contexto e requer a utilização de outras opções terapêuticas complementares. Ou seja, a abordagem do tratamento do melanoma metastático requer uma combinação de estratégias terapêuticas, além da cirurgia, para obter os melhores resultados clínicos. [5]

O melanoma metastático é uma entidade patológica de prognóstico muito ruim que, até poucas décadas atrás, apresentava baixa taxa de resposta a tratamentos sistêmicos. Contudo, nos últimos anos, novas terapias têm surgido, como a imunoterapia com inibidores de checkpoint imune (ICI) e a terapia-alvo, que se tornaram os pilares do arsenal terapêutico disponível para pacientes com melanoma irresssecável ou metastático. [2]

Em relação às metástases, elas ocorrem principalmente nos pulmões, fígado e cérebro, sendo o osso o quarto sítio mais comum de metástase de melanoma. As metástases ósseas do melanoma geralmente ocorrem em pacientes que já apresentam metástases disseminadas em outros órgãos. As abordagens terapêuticas atuais disponíveis incluem quimioterapia, radioterapia, terapia biológica, terapia combinada, além da cirurgia. [11][17]

De acordo com as mais recentes Diretrizes do NCCN, a imunoterapia PD-1 (terapia que utiliza medicamentos para bloquear a ação da proteína PD-1, que é responsável por inibir a resposta imune do organismo) é recomendada como uma opção de categoria 2A (regime preferencial) para pacientes em estágio IIIB ou superior com satélites microscópicos (pequenos focos de células cancerígenas localizados em áreas próximas à lesão primária, mas ainda não são visíveis em exames de imagem ou durante a cirurgia) detectados na biópsia ou após a remoção cirúrgica, com biópsia negativa do linfonodo sentinela (SLNB), ou seja, quando não há evidência de disseminação do câncer para os linfonodos, ou sem realização de SLNB. Os medicamentos específicos mencionados para tal são nivolumabe e pembrolizumabe. [18]

A imunoterapia é uma opção interessante, pois o melanoma é, até o momento, o tumor mais imunogênico reconhecido. A alta taxa de neoantígenos permite que as células tumorais respondam melhor às terapias que atuam no sistema imune e no microambiente tumoral. Além disso, a perturbação imunológica induzida pela ICI poderia influenciar a resposta a outras terapias subsequentes, sugerida por melhores resultados do tratamento com terapia-alvo após ICI. [2]

O painel de Diretrizes do NCCN também chegou a um consenso em relação à listagem contínua de nivolumabe/ipilimumabe como opção de tratamento adjuvante para pacientes com melanoma ressecado em estágio IV, sem evidência de doença. Houve uma mudança na categoria, que passou de 2B (outros regimes recomendados) para 2A. Outra mudança foi na listagem contínua de pembrolizumabe/lenvatinibe como uma opção de

terapia de segunda linha ou subsequente com uma mudança na categoria de categoria 2B (útil em certas circunstâncias) para categoria 2A (útil em certas circunstâncias) [18]

A chegada dos ICI e da terapia-alvo com inibidores de BRAF/inibidores de MEK (BRAFi/MEKi) desencadeou uma mudança de paradigma, facilitando um melhor entendimento da biologia molecular desses tumores. [2]

Assim, o consenso das Diretrizes do NCCN também apoiou a inclusão das seguintes opções na terapia de segunda linha ou subsequente (útil em certas circunstâncias): combinação BRAF/MEK + inibidores de checkpoint PD(L)-1 (como: dabrafenibe/trametinibe + pembrolizumabe; ou vemurafenibe/cobimetinibe + atezolizumabe). Inibidores de checkpoint PD(L)-1 são medicamentos que ajudam o sistema imunológico a reconhecer e atacar células cancerosas, enquanto BRAF e MEK são proteínas envolvidas no crescimento e proliferação celular, e sua inibição pode ajudar a controlar o crescimento do câncer. [18]

Segundo as Diretrizes do NCCN, deve-se considerar incluir T-VEC/terapia intralesional (para lesões acessíveis), que utiliza um vírus geneticamente modificado para infectar e destruir células cancerígenas, como uma opção de terapia direcionada à metástase para o tratamento da doença oligometastática distante. [18]

As Diretrizes do NCCN também discutiram sobre tratamentos específicos para mutações genéticas que afetam as proteínas KIT, ROS1 e BRAF. Essas mutações podem estar presentes em células cancerosas e, portanto, terapias direcionadas são usadas para combater o câncer. Os genes KIT, ROS1 e BRAF codificam proteínas importantes para a regulação do crescimento celular e a sua mutação pode levar à proliferação descontrolada de células cancerosas. As terapias direcionadas são medicamentos que agem especificamente nas proteínas afetadas pelas mutações, inibindo sua atividade e, assim, impedindo o crescimento do tumor. Assim, as Diretrizes incluíram as seguintes opções como terapia de segunda linha ou subsequente para o tratamento de doentes com melanoma cutâneo metastático ou irressecável com mutações ativadoras de KIT: utilizar a terapia com inibidor KIT (por exemplo, imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, ripretinibe); para ROS1 utilizar crizotinibe ou entrectinibe; e para BRAF e mutações não-V600, utilizar trametinibe. [18]

Em relação ao uso do tratamento radioterápico em pacientes com melanoma, as indicações podem incluir: casos de doença localizada com alto risco de recidiva loco-regional, levando em conta fatores como bordas de ressecção positivas, presença de melanoma desmoplásico com margens próximas, componente neurotrópico extenso ou recidiva local. Além disso, a extensão extranodal e o número de linfonodos envolvidos também devem ser considerados. A radioterapia hipofracionada pode ser uma opção de tratamento nesses casos. Também pode ser indicada com intenção paliativa em pacientes com doença sintomática, recorrente, irressecável e/ou metastática, desde que a área-alvo não tenha recebido radioterapia anteriormente. O objetivo é aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente. Em casos de pacientes de alto risco que não são candidatos

ao tratamento cirúrgico devido a comorbidades clínicas, a radioterapia linfonodal pode ser considerada como uma opção de tratamento. [7]

É importante que todas as decisões sobre o uso da radioterapia sejam tomadas em uma abordagem multidisciplinar, levando em consideração o risco/benefício e o impacto da toxicidade do tratamento. Além disso, é fundamental avaliar a disponibilidade de novas terapias adjuvantes altamente eficazes e considerar o tempo adequado para iniciá-las, levando em conta o contexto clínico de cada paciente.

Assim como a radioterapia, a quimioterapia também pode ser uma opção viável em certos casos, quando tratamento cirúrgico isolado não será curativo e as terapias medicamentosas quimioterápicas são a próxima linha de defesa. Até recentemente, a dacarbazina permaneceu o padrão de tratamento para melanoma metastático, embora a resposta seja parcial na melhor das hipóteses, com sobrevida média de 5 a 11 meses e uma taxa de sobrevida de 1 ano de apenas 27%. Ainda nenhum outro quimioterápico desenvolvido para o tratamento do melanoma desde então foi mais eficaz ou menos tóxico, porém, como já visto nesse estudo, hoje há outras opções de tratamentos adjuvantes que podem ser utilizadas, como as terapias-alvo e imunoterapias, que estão sendo mais utilizadas, fazendo com que a quimioterapia seja usada com muito menos frequência. [5] [17]

É importante destacar a necessidade de realizar pesquisas adicionais para avaliar a eficácia da quimioterapia em subgrupos específicos de pacientes com melanoma metastático, levando em consideração fatores como características tumorais, biomarcadores e perfil genético. Da mesma forma, a compreensão da resposta da população de pacientes com melanoma metastático à quimioterapia é importante para otimizar o uso dessa modalidade de tratamento. [13]

Embora as terapias-alvo e as imunoterapias tenham se tornado opções de tratamento preferenciais, não se deve subestimar o potencial benefício da quimioterapia em certos contextos clínicos. Uma abordagem personalizada e baseada em evidências é essencial para determinar a melhor estratégia terapêutica para cada paciente com melanoma metastático, e a quimioterapia pode desempenhar um papel relevante nesse cenário.

No entanto, a identificação de vias moleculares adicionais e novas drogas disponíveis, estão abrindo caminho para novas investigações sobre as modalidades de combiná-las com terapias direcionadas ou imunológicas existentes, bem como sobre a avaliação da segurança e tolerabilidade de tais terapias combinadas ou sequenciais. Nesse sentido, uma mudança na prática clínica no manejo dos pacientes com melanoma será representada por uma caracterização “dinâmica” das assinaturas (epi)genéticas e moleculares, a serem avaliadas não apenas na linha de base, mas também durante o curso do tratamento ou acompanhamento. Em outras palavras, o objetivo deverá ser monitorar qualquer variação biológica do comportamento da doença dependendo da heterogeneidade intrínseca e adquirida do tumor. [19]

Em relação à prevenção, diante do fato de que a irradiação ultravioleta é um dos principais carcinógenos envolvidos na gênese do melanoma, além de estar associada a uma assinatura distinta de dano ao DNA e a uma alta taxa de mutações por megabase (Mb), a melhor prevenção é a proteção física, com uso de filtros solares e roupas adaptadas, evitando que a radiação UV haja de forma negativa na gênese no tumor. [8]

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O melanoma cutâneo é uma forma grave de câncer de pele que requer uma abordagem abrangente para o diagnóstico e tratamento adequados, pois apesar de possuir baixa incidência, apresenta alta mortalidade. O diagnóstico precoce desempenha um papel fundamental na melhoria dos resultados clínicos e na sobrevida dos pacientes. As principais formas de diagnóstico incluem a avaliação clínica por dermatologistas/oncologistas, exames de imagem, biópsias e análise patológica.

Uma vez diagnosticado, o tratamento do melanoma cutâneo envolve uma abordagem multidisciplinar, que pode incluir cirurgia, imunoterapia, terapia-alvo, radioterapia e quimioterapia. A escolha do tratamento depende de vários fatores, incluindo o estágio do melanoma, a espessura do tumor, a presença de metástases e as características individuais do paciente. A individualização do tratamento é essencial para obter os melhores resultados, levando em consideração os aspectos clínicos, patológicos e genéticos de cada caso.

Além disso, a prevenção desempenha um papel fundamental na redução da incidência de melanoma cutâneo. A conscientização sobre a importância da proteção solar adequada, a identificação de lesões suspeitas e a realização de exames regulares da pele são medidas fundamentais na prevenção e detecção precoce.

Avanços contínuos na pesquisa e no desenvolvimento de novas terapias têm transformado o manejo do melanoma cutâneo, melhorando os resultados e a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, desafios persistem, como o acesso a tratamentos avançados, a individualização do tratamento e a necessidade de uma abordagem integrada entre profissionais de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. González Velázquez VE, Roque Pérez L, Pedraza Rodríguez EM, Rodríguez Rodríguez LL, González Escudero M. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con melanoma maligno cutáneo. Rev. Finlay. 2021 Mar;11(1):10-22.
2. Berciano-Guerrero MA, Guardamagna M, Perez-Ruiz E, Jurado JM, Barragán I, Rueda-Dominguez A. Treatment of Metastatic Melanoma at First Diagnosis: Review of the Literature. Life (Basel). 2022 Aug 24;12(9):1302.
3. Afrang N, Honardoost M. Cell cycle regulatory markers in melanoma: New strategies in diagnosis and treatment. Med J Islam Repub Iran. 2019 Sep 14;33:96.

4. Gilli IO, Zanoni AC, Andrade DP, Andrade DAS. Cutaneous melanoma diagnosis delay: socioeconomic and demographic factors influence. *Rev Assoc Med Bras.* 2022 Oct;68(10):1405-1409.
5. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther.* 2019;20(11):1366-1379.
6. Alam M, Etkorn JR, Albertini JG, Bordeaux JS, Council ML, Maher IA, et al. Duration of acceptable delay between the time of diagnosis and treatment of melanoma, cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jun;36(6):e460-e464.
7. Ospina AV, Contreras-Mejía F, Yepes-Pérez A, Lehmann C, Bobadilla-Arévalo IA, Lema-Medina M, et al. Diagnóstico y tratamiento multidisciplinario de melanoma temprano y localmente avanzado. Consenso de expertos. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO). *Rev. Colomb. Cancerol.* 2021;25(4):196-209.
8. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1884-1901.
9. Bomfim Junior F. Diagnóstico e tratamento dos tumores cutâneos: melanoma. Fortaleza: Hospital Universitário Walter Cantídio; 2011.
10. Lallas A. Melanoma: update on dermatoscopy, artificial intelligence for diagnosis, histopathology, genetics, surgery and systemic medical treatment. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021 Jun;156(3):271-273.
11. Caldaria A, Giuffrida R, di Meo N, Massari L, Dianzani C, Cannavò SP, et al. Diagnosis and treatment of melanoma bone metastasis: A multidisciplinary approach. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14193.
12. Yang H, Cai W, Lv W, Zhao P, Shen Y, Zhang L, et al. A new strategy for accurate targeted diagnosis and treatment of cutaneous malignant melanoma: dual-mode phase-change lipid nanodroplets as ultrasound contrast agents. *Int J Nanomedicine.* 2019 Sep 2;14:7079-7093.
13. Bollard SM, Casalou C, Goh CY, Tobin DJ, Kelly P, McCann A, et al. Circulating Melanoma-Derived Extracellular Vesicles: Impact on Melanoma Diagnosis, Progression Monitoring, and Treatment Response. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Dec 18;13(12):475.
14. Ye Q, Li Z, Li Y, Li Y, Zhang Y, Gui R, et al. Exosome-Derived microRNA: Implications in Melanoma Progression, Diagnosis and Treatment. *Cancers (Basel).* 2022 Dec 23;15(1):80.
15. Pawlik L, Morgenroth S, Dummer R. Recent Progress in the Diagnosis and Treatment of Melanoma and Other Skin Cancers. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 17;15(6):1824.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Cutaneous Melanoma V.2.2023. NCCN; 2023.
17. Diaz MJ, Mark I, Rodriguez D, Gelman B, Tran JT, Kleinberg G, et al. Melanoma Brain Metastases: A Systematic Review of Opportunities for Earlier Detection, Diagnosis, and Treatment. *Life (Basel).* 2023 Mar 19;13(3):828.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Melanoma: Cutaneous V.1.2023. NCCN; 2023.

19. Palmieri G, Puzanov I, Massi D, Ascierto PA. Editorial: Advancements in Molecular Diagnosis and Treatment of Melanoma. *Front Oncol.* 2021 Jul 9;11:728113.