

CAPÍTULO 7

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O CÂNCER DE PELE

Data de submissão: 06/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Debora da Silva Baldivia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2035016419817481>

Paola dos Santos da Rocha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7047040108175200>

Alécio da Silva Soutilha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/9379232422575372>

Natália Guedes Jorge

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7462137489523746>

Daniel Ferreira Leite

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
Campo Grande – MS

<http://lattes.cnpq.br/9519649378304981>

Ígor Víctor da Silva

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/4323118102213115>

Alex Santos Oliveira

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/9806942104800218>

Helder Freitas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/3823508641785286>

Jaqueleine Ferreira Campos

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2239749313954245>

Edson Lucas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/3198256010398711>

Kely de Picoli Souza

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2471588807350361>

RESUMO: O câncer de pele é uma das principais preocupações de saúde pública no mundo, em especial o do tipo melanoma. Em geral, ao contrário de outros tipos, o câncer de pele é de mais fácil identificação e diagnóstico. Quando identificado no estágio inicial da doença, em muitos casos, apenas com a realização da excisão cirúrgica o paciente apresenta grandes chances de cura. No entanto, em casos avançados, outros tratamentos mais complexos são necessários, como a radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. Nos últimos anos, novas intervenções terapêuticas têm sido desenvolvidas, especialmente para o tratamento do melanoma metastático, como drogas imunoterápicas e terapias-alvo. Neste capítulo, são apresentados, de forma sumarizada, os tratamentos convencionais e os inovadores para o câncer de pele que estão disponíveis no Brasil e no mundo, com ênfase para os tratamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro. Além disso, são apresentados os tratamentos mais recentes que ainda estão em fase de testes clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: câncer de pele não melanoma, melanoma, tratamento convencional, tratamento inovador.

THERAPEUTIC APPROACHES FOR SKIN CANCER

ABSTRACT: Skin cancer is one of the major public health concerns worldwide, particularly melanoma. In general, unlike other types of cancer, skin cancer is easier to identify and diagnose. When detected in the early stages, surgical excision alone often offers a high chance of cure. However, other, more complex treatments are required in more advanced cases, such as radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. In recent years, new therapeutic interventions have been developed, especially for the treatment of metastatic melanoma, including immunotherapeutic drugs and targeted therapies. This chapter summarizes both conventional and innovative treatments for skin cancer available in Brazil and worldwide, based on approvals from regulatory agencies, emphasizing treatments available in the Brazilian Unified Health System (SUS). Additionally, it presents the most recent treatments that are still in clinical trial phases.

KEYWORDS: non-melanoma skin cancer, melanoma, conventional treatment, innovative treatment.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer de pele representa uma crescente preocupação global ao sistema de saúde, com previsão de significativo aumento nas próximas duas décadas (Dachani et al., 2024). Sua incidência, em constante aumento, está associada principalmente à exposição prolongada à radiação solar ultravioleta (UV). Além da radiação UV, fatores como predisposição genética, histórico familiar e características individuais, como o fototipo de pele, também elevam o risco de desenvolver essa doença.

Dividido em dois grandes grupos, o câncer de pele compreende o tipo melanoma e o não melanoma, este último, que divide-se em carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC), abrangendo assim uma variedade de manifestações fenotípicas que

exigem também uma variedade de tratamentos. Enquanto os cânceres não melanoma correspondem a cerca de 30% dos tumores malignos no Brasil (INCA, 2022), sendo o CBC responsável por 80% desses casos (Khan et al., 2022; INCA, 2022), o melanoma, embora menos prevalente, cerca de 1%, é responsável por 90% das mortes associadas ao câncer de pele devido à sua alta capacidade metastática (Dachani et al., 2024).

A detecção precoce é fundamental para o sucesso do tratamento em todos os tipos de câncer de pele, permitindo intervenções menos invasivas e aumentando as chances de cura da pessoa. Para os cânceres não melanoma, tratamentos cirúrgicos, como a excisão simples e a cirurgia de Mohs, oferecem excelentes taxas de sucesso, especialmente quando o diagnóstico é realizado nas fases iniciais (Ou-Yang, Zheng e Mills, 2023). Já o melanoma, devido à sua agressividade, frequentemente exige uma abordagem terapêutica mais ampla, que inclui, além da cirurgia, modalidades como radioterapia, quimioterapia, terapia-alvo e imunoterapia.

Tradicionalmente, as opções terapêuticas para o câncer de pele têm se apoiado em três pilares principais: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A cirurgia excisional é amplamente reconhecida como uma intervenção essencial, especialmente para estágios iniciais da doença. Em relação a radioterapia e a quimioterapia, embora sejam fundamentais no controle da progressão do câncer, apresentam uma limitação importante, a falta de seletividade. Sua ação não é seletiva, ambas as terapias atingem tanto células tumorais quanto células saudáveis, o que resulta em efeitos adversos significativos para os pacientes.

Com o avanço da medicina, novas terapias, como a terapia-alvo e a imunoterapia, têm emergido como promissoras por sua capacidade de atuar de maneira mais seletiva sobre as células cancerígenas, reduzindo os danos colaterais e aumentando a eficácia dos tratamentos. A evolução no tratamento do câncer de pele reflete um compromisso contínuo com a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, além de um esforço global para desenvolver terapias mais eficazes e acessíveis.

Para que novos medicamentos sejam disponibilizados ao público, eles precisam passar por rigorosos processos de aprovação conduzidos por órgãos regulatórios especializados em cada país. No contexto internacional, órgãos como o FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos, a EMA (European Medicines Agency) na União Europeia, a PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) no Japão, a TGA (Therapeutic Goods Administration) na Austrália e a NMPA (National Medical Products Administration) na China, são responsáveis por garantir que medicamentos e tratamentos atendam a critérios rigorosos de segurança, eficácia e qualidade antes de serem disponibilizados à população. No Brasil, esse papel é desempenhado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que desempenha papel semelhante aos órgãos internacionais.

Após a aprovação pela ANVISA, o medicamento poderá ser comercializado no Brasil, o que já permite sua aplicação no setor privado de planos suplementares de saúde.

Contudo, para que o tratamento seja oferecido no Sistema Único de Saúde (SUS), ele deve passar pela avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), que decide sobre a incorporação de novas tecnologias de saúde.

Neste contexto, o objetivo a seguir é oferecer um panorama das diferentes abordagens terapêuticas disponíveis e em desenvolvimento para o tratamento do câncer de pele.

2 | ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O CÂNCER DE PELE

O progresso na compreensão da biologia do câncer de pele nas últimas décadas tem sido notável, porém o tratamento da doença ainda apresenta limitações significativas, e a taxa de sobrevida global para muitos pacientes permanece baixa (Khan et al., 2022). A definição do tratamento depende da confirmação histopatológica e do estadiamento da doença, aspectos cruciais para determinar a melhor abordagem a ser utilizada. Existem diversas opções terapêuticas disponíveis, algumas já consolidadas e outras em fase de testes clínicos em aprovação pelas agências regulatórias internacionais e do Brasil (Hasan et al., 2023). De forma geral, essas abordagens terapêuticas podem ser divididas em dois grandes grupos: convencionais e não convencionais.

2.1 Abordagens terapêuticas convencionais

As abordagens terapêuticas convencionais são aquelas que não apresentam especificidade celular, ou seja, além de matar as células tumorais, em maior ou menor grau, elas também matam células saudáveis, promovendo toxicidade ao organismo. As abordagens terapêuticas convencionais incluem cirurgia, curetagem e eletrodissecção, criocirurgia, radioterapia, terapia fotodinâmica e quimioterapia. Detalhes de cada tratamento serão apresentados a seguir:

2.1.1 Tratamento cirúrgico

A cirurgia é o tratamento mais eficaz para o câncer de pele em estágio inicial e na ausência de doença metastática (Joyce, 2017). Ela representa um passo fundamental no tratamento eficaz e na prevenção da recorrência do câncer de pele. Dentre os principais procedimentos nesta categoria estão excisão convencional e cirurgia micrográfica de Mohs, ambos com alta taxa de sucesso e capacidade de garantir margens seguras. Durante o procedimento, além do tumor, uma porção de pele saudável ao redor da lesão é removida (ampliação de margem) para reduzir o risco de recorrência, especialmente em casos localizados. A quantidade de tecido removido é determinada pela espessura do tumor, pois quanto maior esta espessura, maior a margem de segurança requerida. Além das cirurgias citadas, convencional e de Mohs, outras como curetagem e eletrodessecção e criocirurgia para tratar câncer de pele, são descritas a seguir.

Cirurgia excisional simples: esse tipo de cirurgia é indicado para remover lesões benignas, como os nevos melanocíticos, cistos epidérmicos, pequenos lipomas e lesões de câncer de pele que têm margens bem delimitadas. Durante a cirurgia excisional, o tumor, juntamente com parte do tecido normal ao seu redor, é cuidadosamente removido com um bisturi (Figura 1). Essa abordagem demonstra altas taxas de cura, e pode ser empregada no caso de tumores recorrentes.

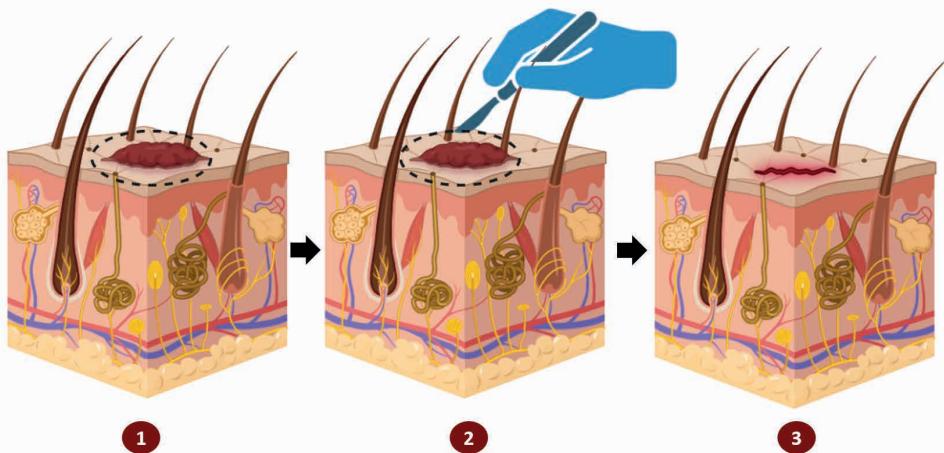


Figura 1. Cirurgia excisional simples. 1) Delimitação do local da excisão; 2) Retirada do tumor e de pele saudável utilizando um bisturé; 3) Sutura.

Fonte: de autoria própria. Imagem feita no Biorender.

Cirurgia micrográfica de Mohs (CMM): é o tratamento de escolha para câncer de pele não melanoma de alto risco. Geralmente é realizado quando o câncer é do tipo recorrente e quando a conservação do tecido é necessária (Hasan et al., 2023). Este procedimento cirúrgico é indicado para o tratamento dos tipos mais comuns de câncer de pele, como o carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular e o carcinoma das células de Merkel. Esta cirurgia envolve a remoção “camada por camada” do tecido afetado, seguida de análise microscópica imediata para garantir a remoção completa das células cancerígenas (Figura 2). Este processo é repetido até que não sejam detectadas mais células malignas, minimizando assim a remoção desnecessária de tecido saudável. Em contraste com a excisão cirúrgica simples, a CMM permite o exame de 100% das margens periféricas (Joyce, 2017). A CMM tem sido reconhecida como o método de melhor cicatrização e menos invasivo de tratamento do câncer de pele. Além disso, representa uma abordagem útil para lesões lentigo maligna (*melanoma in situ*) clinicamente mal definidas. No entanto, seu uso geralmente não é suportado para melanoma invasivo (JOYCE, 2017), pois, neste caso há necessidade de margens de excisão mais amplas. Além disso, é realizado a identificação de células tumorais através de colorações imunohistoquímicas especiais com

uso dos marcadores SOX-10, HMB-45, e Melan-A, que não são rotineiramente utilizados na técnica de Mohs (Dass *et al.*, 2021). Essa técnica permite corar melanócitos, possibilitando diferenciar uma lesão de lentigo maligna (lesão pré-maligna) de um lentigo senil (lesão benigna associada ao envelhecimento da pele).

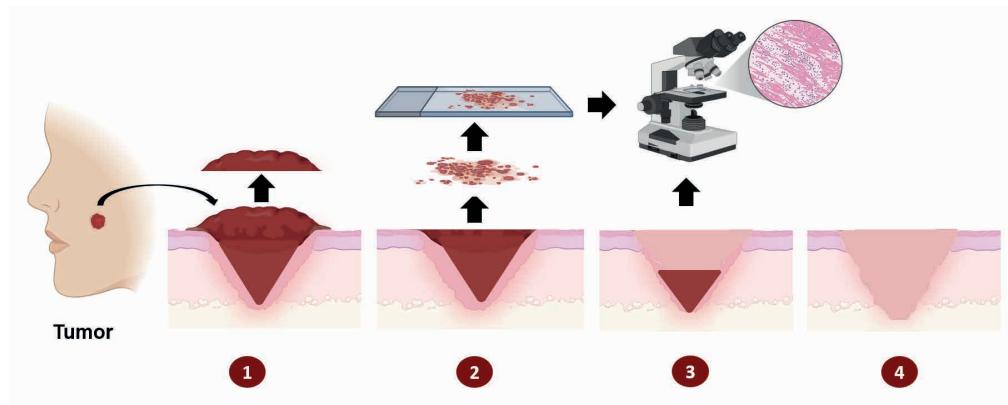


Figura 2. Procedimento para cirurgia microscópica de Mohs usada para a remoção do tumor da pele. 1) Remoção da porção visível do tumor; 2) A camada da pele removida é dividida em seções e examinadas microscopicamente; 3) Processo de remoção da pele com tecido cancerígeno para posterior análise microscópica; 4) Processo de remoção é repetido até que evidências microscópicas mostrem que todo o tecido cancerígeno foi removido.

Fonte: de autoria própria. Imagem feita no Biorender.

Curetagem e Eletrodessecção

Acuretagem isolada ou em combinação com eletrodissecção tem sido muito utilizada para o tratamento do câncer de pele (Graham, 2021), em especial para o tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo de baixo risco (Kim *et al.*, 2018). A curetagem é utilizada para remover lesões benignas como verrugas, queratoses seborreicas e algumas lesões pré-cancerígenas, bem como em certos casos de câncer de pele que se encontram na camada superior da epiderme, como carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular.

A curetagem é um procedimento cirúrgico superficial que utiliza um instrumento de cureta, que é uma pequena colher ou alça afiada com bordas cortantes (Figura 3A). Após anestesia local, o médico utiliza a cureta para raspar suavemente o tecido anormal da pele, removendo-o em camadas finas. Em seguida da curetagem é realizada a eletrodissecção, também conhecida como eletrocirurgia ou eletrocoagulação. Durante o procedimento de eletrodissecção é aplicada uma corrente elétrica de alta frequência e baixa voltagem no tecido anormal, utilizando um instrumento especializado chamado eletrocautério (Figura 3B). A corrente elétrica produz calor, que é usado para destruir as células do tecido, coagulando simultaneamente os vasos sanguíneos para minimizar o sangramento.

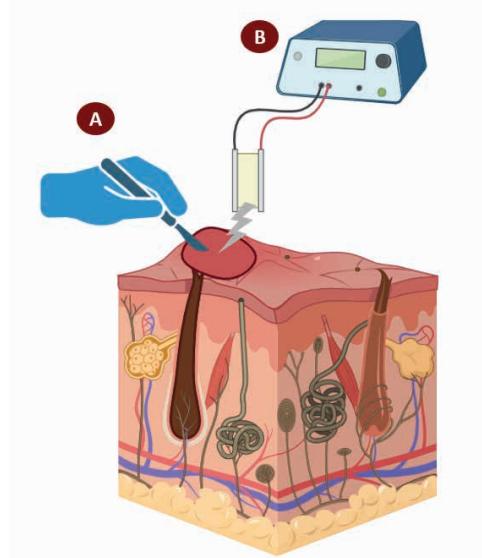


Figura 3: A) Procedimento de Curetagem e B) Eletrodissecção no tratamento do câncer de pele.

Fonte: de autoria própria. Imagem feita no Biorender.

Criocirurgia: também conhecida como crioterapia, crioablação ou terapia de congelamento, é um procedimento rápido e simples, minimamente invasivo utilizado para destruir células cancerígenas e tecidos anormais (Pustinsky *et al.*, 2023). No tratamento do câncer de pele, é utilizada para alterações pré-cancerígenas como queratoses actínicas, bem como alguns tipos de câncer de pele de baixo risco, como carcinomas basocelulares e carcinomas de células escamosas superficiais. Além disso, a criocirurgia também pode ser utilizada para certos tumores internos (NCI, 2021). A criocirurgia é um tratamento local, o que significa que é direcionado para uma parte específica do corpo. Neste sentido, durante o procedimento na pele, o médico dermatologista aplica nitrogênio líquido ou outro agente criogênico diretamente na lesão cancerosa (Figura 4). O frio extremo induz a formação de cristais de gelo dentro das células seguido de vasoconstrição, o que resulta em necrose do tecido isquêmico (Patel *et al.*, 2023), levando à destruição das células cancerígenas. Após o tratamento, o tecido congelado se desprende e é substituído por tecido saudável durante o processo de cicatrização. A crioterapia é considerada um tratamento adequado para carcinoma basocelular cutâneo de baixo risco, caracterizado por padrão de crescimento superficial, tamanho pequeno e localizações anatômicas de baixo risco do tronco e extremidades (Chen *et al.*, 2022).

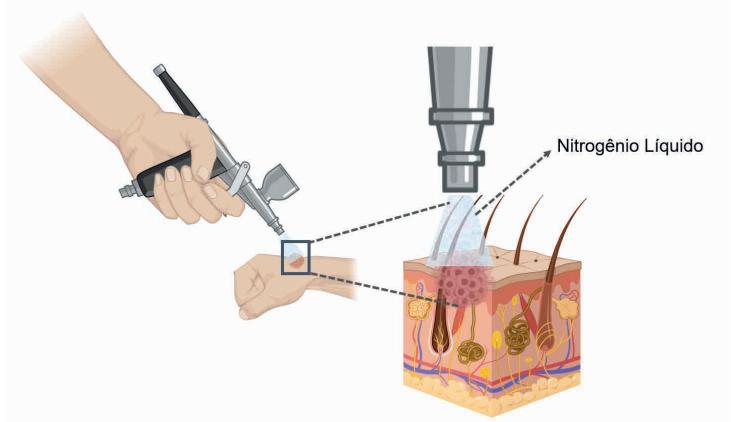


Figura 4. Procedimento de Criocirurgia.

Fonte: de autoria própria. Imagem feita no Biorender.

2.1.2 Radioterapia

A radioterapia é uma abordagem terapêutica não cirúrgica que emprega radiações ionizantes como os raios-X ou a radiação gama para destruir células tumorais ou inibir sua proliferação. Essas radiações ionizantes danificam diretamente o DNA, impedindo a divisão celular ou dando início ao processo de morte celular. Esse tipo de tratamento é frequentemente usado como uma intervenção de redução de volume pré-operatória para facilitar a excisão cirúrgica, bem como no pós-operatório para controlar a doença microscópica residual ou em combinação com tratamento sistêmico.

Em situações em que a cirurgia é inviável devido ao estágio avançado da doença, presença de comorbidades ou alto risco de complicações, como em áreas anatomicamente complexas (pálpebras, nariz ou lábios) ou condições hemorrágicas, a radioterapia pode ser uma opção viável (Chua *et al.*, 2019; Cives *et al.*, 2020). Esse tratamento é indicado principalmente para casos avançados de carcinoma basocelular e espinocelular, especialmente em pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia (Likhacheva *et al.*, 2020). Para melanomas, embora menos comum, a radioterapia pode ser uma alternativa para pacientes que não são candidatos à cirurgia (Hospital Sírio-Libanês, 2024).

As aplicações da radioterapia são, geralmente, diárias e durante o procedimento, as radiações são invisíveis e indolores. O número de aplicações necessárias pode variar de acordo com a extensão e a localização do tumor, dos resultados dos exames e do estado de saúde do paciente. Esse tipo de tratamento também pode ser indicado pelo oncologista para o melanoma ou como tratamento paliativo para esse tipo de câncer de pele, para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. De acordo com a localização do tumor, a radioterapia pode ser feita de duas formas distintas, sendo elas:

Radioterapia externa ou teleterapia: é um tratamento local, o que significa que é direcionada a uma parte específica do corpo. A radiação é emitida por uma máquina, chamada de acelerador linear que fica afastada do paciente, direcionado ao local a ser

tratado. Dependendo da localização do tumor, diferentes níveis de radiação são usados. Para tumores superficiais, como o câncer de pele, é usada a radiação de baixa energia, pois não precisa penetrar profundamente no corpo. Os tratamentos são realizados geralmente diariamente, pois há necessidade de intervalos para recuperação dos tecidos vizinhos e minimização de eventuais efeitos colaterais (Hospital Sírio-Libanês, 2024).

Braquiterapia: é uma abordagem terapêutica altamente eficaz para tumores cutâneos. O procedimento é realizado cirurgicamente sob orientação de imagem. Consiste na colocação de radioisótopos dentro do tumor (braquiterapia intersticial) ou perto das lesões do tumor (plesioterapia) de forma direta por meio de cateteres, fornecendo uma dose muito precisa e concentrada de radiação para a área afetada (Skowronek, 2015; Chargari et al., 2019). A fonte de radiação sai do aparelho, percorre cateteres que são ligados aos aplicadores e irradia próximo à área a ser tratada. Depois, a fonte retorna ao aparelho fazendo o mesmo trajeto. Esse tratamento é geralmente realizado uma vez por semana, durante três semanas. Comparado a radioterapia externa, a braquiterapia apresenta vantagens, pois está associada a uma menor taxa de complicações. Além disso, após o tratamento, as taxas de recorrência do câncer de pele não melanoma são baixas, especialmente para lesões pequenas e superficiais, com bons a excelentes resultados funcionais e estéticos (Skowronek, 2015).

2.1.3 Terapia Fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (TFD) é um tratamento minimamente invasivo que envolve a interação de três componentes: (a) agentes fotossensibilizadores, como ácido 5-aminolevulínico (ALA) ou metilaminolevulinato (MAL); (b) luz (lasers ou LEDs, do inglês *Light Emitting Diode*, que significa Diodo Emissor de Luz); e (c) oxigênio, resultando na morte celular por necrose ou apoptose (Hua et al., 2021). No tratamento do câncer de pele, a TFD é utilizada principalmente para eliminar células tumorais de cânceres superficiais, como os carcinomas basocelulares e carcinomas de células escamosas *in situ*, além de lesões pré-cancerígenas, como queratoses actínicas (Oluwajembola et al., 2024).

Para o melanoma avançado, a TFD é considerada uma possível terapia paliativa, mas enfrenta desafios importantes, como a resistência do melanoma. Essa resistência está relacionada ao aprisionamento de drogas citotóxicas nos melanossomos, à presença de melanina, ao aumento das defesas antioxidantes, a defeitos nas vias apoptóticas, à evasão imunológica e à estimulação da neoangiogênese (Baldea et al., 2019).

A TFD pode ser administrada de quatro maneiras: 1) tópica, por meio de cremes ou géis; 2) intravenosa; 3) por injeção direta na área tratada; ou 4) por via oral. Na modalidade tópica, um pró-fármaco fotossensibilizador em creme, como o metilaminolevulinato ou o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), é aplicado na área da pele afetada. Após a aplicação, a área é exposta à luz, o que ativa o pró-fármaco, convertendo-o em protoporfirina IX (PpIX), um fotossensibilizador fluorescente. Esse composto ativo acumula-se seletivamente nas células tumorais devido a alterações metabólicas específicas dessas células, como anormalidades na síntese do heme e o ambiente tumoral alterado, influenciado por

oncogenes que aumentam os níveis de PpIX (McNicholas, MacGregor e Gleadle, 2019). Nas células tumorais, a PpIX gera espécies reativas de oxigênio como o superóxido (O_2^-) e o oxigênio singlete (1O_2) (Dachani et al., 2024) (Kim; Chang, 2023), desencadeando apoptose e ativando o sistema imunológico por meio da liberação de mediadores inflamatórios, o que também contribui para a morte celular (Figura 5).

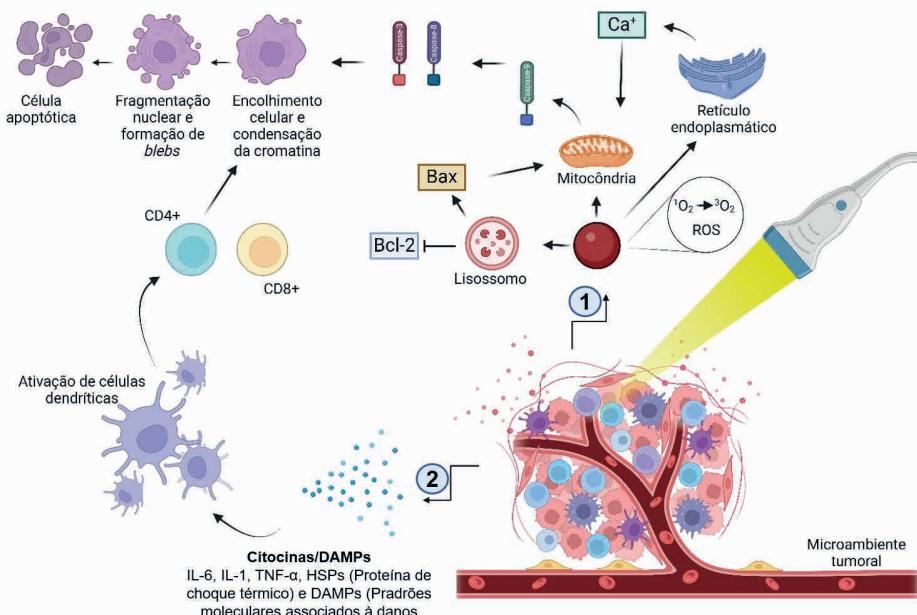


Figura 5: Ilustração do mecanismo da terapia fotodinâmica no tratamento do câncer. **1)** A ativação do fotossensibilizador pela luz externa de um comprimento de onda específico resulta no estado singlete, que é seguido pela produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que é a principal causa da apoptose das células tumorais. **2)** A terapia fotodinâmica ativa o sistema imunológico, liberando mediadores inflamatórios como IL-6, IL-1 e TNF-alfa, proteína de choque térmico (PHS) e DAMPs (Padrões Moleculares Associados a Danos), que causam a morte de células tumorais.

Fonte: Adaptado de Hasan et al., 2023.

No final de 2023, físicos e engenheiros da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) desenvolveram uma nova abordagem para a terapia fotodinâmica (TFD), uma técnica promissora para o tratamento de cânceres de pele não melanoma, como o carcinoma basocelular superficial e nodular, o tipo de câncer mais comum no Brasil. Essa inovação foi recomendada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) para ser incluída no Sistema Único de Saúde (SUS). Em parceria com o Ministério da Saúde, a TFD começará a ser implementada em várias unidades de saúde em todo o país ao longo de 2024, oferecendo uma alternativa eficaz no combate ao câncer de pele.

A TFD desenvolvida no Brasil é considerada única no mundo com duplo sistema na mesma plataforma capaz de diagnosticar em tempo real e tratar a doença no mesmo dia, evitando mutilações e procedimentos dolorosos (Ministério da Saúde, 2023). Durante

o diagnóstico, uma substância fotossensibilizadora identifica as células cancerígenas por fluorescência. Em seguida, ao ser ativada pela luz, ela gera espécies reativas de oxigênio que destroem essas células por um processo chamado de citotoxicidade fotodinâmica, oferecendo um tratamento menos invasivo e mais eficiente.

2.1.4 Quimioterapia

A quimioterapia é amplamente utilizada como terapia adjuvante, administrada após a cirurgia, ou neoadjuvante, aplicada antes da remoção de um tumor, além de ser empregada em tratamentos paliativos para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Os agentes quimioterápicos atuam impedindo o crescimento e a divisão das células cancerígenas, interferindo na síntese de DNA e RNA, inibindo diretamente a replicação do material genético e a transcrição, o que compromete a capacidade das células de proliferar. Além disso, muitos quimioterápicos bloqueiam a mitose ao impedir a correta separação dos cromossomos durante a divisão celular, interrompendo o ciclo celular em fases críticas. Outro mecanismo de ação consiste na formação de ligações covalentes com DNA, RNA ou proteínas, o que altera permanentemente a estrutura e a função dessas biomoléculas, levando ao acúmulo de danos irreparáveis, desencadeando a ativação de mecanismos de morte celular, como a apoptose (Min; Lee, 2022).

Esses medicamentos podem ser administrados de diferentes formas, como comprimidos, injeções intravenosas ou tratamentos tópicos. Apesar de sua importância no combate ao câncer, a quimioterapia apresenta desafios significativos, como baixa solubilidade, biodisponibilidade limitada, farmacocinética inadequada e distribuição não seletiva. Como resultado, os pacientes frequentemente sofrem com os efeitos colaterais como fadiga, náusea, vômito, febre, cardiotoxicidade, entre outros (Khan et al., 2022).

Nos últimos anos, a pesquisa tem se concentrado em tratamentos mais específicos e eficazes. Um exemplo é a terapia tópica, que tem mostrado bons resultados em alguns tipos de câncer de pele, como carcinoma basocelular e espinocelular. O creme ou creme de fluorouracil é aprovado no Brasil pela ANVISA e está incluído na lista de medicamentos fornecidos pelo SUS para o tratamento de câncer de pele não melanoma, especialmente para lesões pré-cancerosas, como a ceratose actínica, e para o carcinoma basocelular superficial.

O Fluorouracil é um antimetabólito antineoplásico que interfere na síntese de DNA e RNA das células cancerígenas ao incorporar incorretamente fluoronucleotídeos e inibir a enzima timidilato sintase, essencial para a síntese de nucleotídeos, resultando na morte das células tumorais (Jahani et al., 2017; Anjum et al., 2024). Isso interrompe a síntese de proteínas essenciais para o crescimento e sobrevivência das células cancerígenas, levando à morte celular.

Embora ainda não existam tratamentos tópicos aprovados pela FDA e pela ANVISA para o melanoma, diversas opções de quimioterapia são amplamente utilizadas no tratamento do melanoma. Entre os principais quimioterápicos estão Dacarbazina, Temozolomida, Nab-paclitaxel, Paclitaxel, Cisplatina e Carboplatina. Esses medicamentos

podem ser administrados de forma isolada ou combinada, como ocorre com a carboplatina e o paclitaxel, estratégia utilizada para aumentar a eficácia terapêutica.

A dacarbazina e a temozolomida são os agentes quimioterápicos mais utilizados no combate ao melanoma. A dacarbazina, em particular, é um agente alquilante empregado no tratamento do melanoma maligno metastático. Sua eficácia, no entanto, é limitada pela natureza hidrofílica do tecido canceroso, que exige doses maiores do fármaco, aumentando o risco de resistência e toxicidade.

Após administração intravenosa, a dacarbazina é metabolizada no fígado, gerando o composto ativo monometiltriazenoimidazol carboxamida (MTIC) que se liga ao DNA das células tumorais, formando ligações cruzadas que impedem a replicação do DNA e provocam a morte celular (Świderski *et al.*, 2021). No Brasil, o uso da dacarbazina, isoladamente ou em combinação, é o único tratamento quimioterápico não cirúrgico disponível para melanoma metastático pelo Sistema Único de Saúde (SUS), conforme os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2014.

A temozolomida, um agente alquilante oral com característica lipofílica, foi desenvolvida como alternativa à dacarbazina. Sua estrutura química é baseada no anel de imidazotetrazina, diferentemente da dacarbazina, a temozolomida não requer ativação pelo fígado, sendo degradada quimicamente no trato gastrointestinal após a ingestão. Uma vez absorvida, atravessa a barreira hematoencefálica, tornando-se eficaz contra metástases cerebrais do melanoma (Zhu, 2013). Em condições fisiológicas normais, a temozolomida hidrolisa espontaneamente para formar o intermediário ativo 3-metil-(triazen-1-il) imidazol-4-carboxamida (MTIC). O MTIC se decompõe rapidamente para formar o íon metildiazônio reativo (diazometano) que reage com grupos nucleofílicos no DNA, resultando na metilação do DNA que ocorre com mais frequência nas posições N-7 ou O-6 dos resíduos de guanina. Essa metilação interfere na replicação do DNA, levando à quebra das fitas e à consequente morte das células tumorais (Zhu, 2013; Yang *et al.*, 2019).

3 | ABORDAGENS NÃO CONVENCIONAIS

As abordagens não convencionais, também denominada inovadoras, refere-se a uma estratégia de tratamento que apresenta maior especificidade de ação e menor toxicidade ao organismo, em comparação a algumas terapias convencionais. Essas abordagens incluem a terapia-alvo e imunoterapia, as quais são descritas a seguir.

3.2 Terapia-alvo

A terapia-alvo, também conhecida como terapia direcionada, é uma abordagem inovadora no tratamento do câncer que utiliza medicamentos especificamente projetados para interferir nas vias e processos moleculares essenciais para o crescimento e progressão do tumor (Joshi *et al.*, 2024). Esse enfoque visa minimizar os danos às células saudáveis, proporcionando uma alternativa mais precisa e eficaz em comparação com os tratamentos convencionais, como a quimioterapia e a radioterapia.

As terapias-alvo podem ser classificadas em duas categorias principais: drogas de moléculas pequenas e drogas de moléculas grandes. As drogas de moléculas pequenas são compostos orgânicos de baixo peso molecular (menos de 900 Da) que conseguem atravessar rapidamente membranas celulares. Elas modulam processos biológicos, atuando como sinalizadores, substratos, inibidores enzimáticos ou ligantes receptores (Ming *et al.*, 2024). Os nomes dessas drogas geralmente terminam em “-ibe”, como no caso de vemurafenibe, binimetinibe, dabrafenibe e encorafenibe. Diferente das drogas de moléculas pequenas, as drogas de moléculas grandes, representadas principalmente por anticorpos monoclonais, não conseguem entrar nas células, mas se ligam seletivamente a receptores ou proteínas expressas na superfície das células cancerígenas. Isso desencadeia citotoxicidade imunomediada, bloqueia as vias de sinalização celular ou entrega agentes citotóxicos diretamente às células cancerígenas, levando à sua destruição (Joshi *et al.*, 2024). Elas podem também marcar células cancerígenas para ataque pelo sistema imunológico, impedir seu crescimento, induzir a autodestruição celular ou transportar toxinas para destruí-las (NCI, 2024). Para essa classe de terapia, os nomes dessas terapias costumam terminar em “-mabe”, como ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe.

A compreensão do melanoma levou ao desenvolvimento de terapias direcionadas que intervêm especificamente em genes mutantes e pontos de verificação imunológicos (Guo; Wang; Li, 2021). O melanoma é um dos tipos de câncer com maior incidência de mutações, sendo as mais comuns aquelas que ocorrem em genes relacionados a vias de sinalização celular, especialmente nas vias da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) e na via da fosfonositídeo 3-quinase (PI3K).

A via MAPK, também conhecida como a via Ras-Raf-MEK-ERK, é um grupo de transdutores de sinal que promove o crescimento celular, a proliferação e inibe a apoptose (Arjun Khunger, Monica Khunger e Vamsidhar Velcheti, 2018). Já a via PI3K está associada ao crescimento celular e à resistência a terapias. Aproximadamente 90% dos casos de melanoma apresentam mutações nos genes envolvidos na via MAPK, sendo os mais frequentemente alterados BRAF, NRAS e KIT. O gene BRAF, por sua vez, é o que apresenta a mutação mais frequente em melanomas cutâneos, especialmente a mutação V600E, responsável por cerca de 80% das alterações (Yang *et al.*, 2020). Essas mutações resultam em uma ativação contínua da via BRAF/MEK/ERK, levando ao crescimento celular anormal.

A descoberta das mutações no gene BRAF em 2002, em especial a V600E, foi um marco que impulsionou o desenvolvimento de terapias-alvo para o tratamento do melanoma (Davies *et al.*, 2002). Essas terapias visam inibir especificamente componentes da via MAPK, bloqueando a proliferação das células cancerígenas e oferecendo um tratamento mais eficaz para pacientes com essas mutações.

Em um contexto clínico, a identificação da mutação, juntamente com outros fatores como o estádio da doença, a idade e a saúde geral do paciente, é essencial para determinar o tipo de tratamento mais adequado. A terapia-alvo atua inibindo seletivamente a mutação BRAF, interferindo na via de sinalização MAPK, que regula a proliferação e a sobrevivência das células do melanoma (Proietti *et al.*, 2020). Nos últimos dez anos, inibidores como

vemurafenibe, dabrafenibe e encorafenibe foram aprovados pelo FDA para o tratamento de melanoma avançado com mutações BRAF, sendo que os dois primeiros podem ser utilizados de forma isolada (Guo; Wang; Li, 2021). Esses inibidores de moléculas pequenas se ligam preferencialmente à conformação ativa da quinase BRAF e ao ocupar competitivamente o sítio de ligação de ATP, eles estabilizam essa conformação ativa, resultando em potente inibição de BRAFV⁶⁰⁰ (Rheault et al., 2013; Proietti et al., 2020).

O vemurafenibe foi o primeiro inibidor BRAF aprovado pelo FDA, em 2011, para o tratamento de melanoma metastático BRAF V600E-mutante (Zaman, Wu e Bivona, 2019). Os resultados de um estudo de fase III mostraram que esse medicamento proporciona uma sobrevida livre de progressão de 5,3 meses e uma sobrevida global de 13,6 meses em pacientes com melanoma metastático com a mutação BRAF V600E (Chapman et al., 2011). Esses resultados foram significativamente superiores aos observados com o uso da dacarbazina, que apresentou uma sobrevida livre de progressão de apenas 1,6 meses e uma sobrevida global de 9,7 meses (Chapman et al., 2011). O dabrafenibe é similar ao vemurafenibe em eficácia, mas está associado a uma menor toxicidade cutânea, especialmente em relação à fotossensibilidade e hepatotoxicidade (Bowyer et al., 2015).

Por outro lado, o binimetinibe, um inibidor não competitivo da proteína quinase MEK1/2, foi aprovado em 2018 pela FDA em combinação com o encorafenibe para o tratamento de melanomas metastáticos. Dados de ensaios pré-clínicos e clínicos demonstram sua potente eficácia, especialmente em cânceres com mutações BRAF e NRAS (Tran e Cohen, 2020). A combinação desses medicamentos com inibidores da via MEK1 e MEK2 tem como alvo simultaneamente as proteínas BRAF mutadas e as proteínas MEK, resultando em uma inibição mais intensa da sinalização intracelular e na diminuição da proliferação tumoral o que leva a uma melhor resposta terapêutica.

No Brasil, a terapia-alvo para o tratamento do melanoma ainda não está disponível pelo SUS, embora tenha sido recomendada para incorporação como tratamento de primeira linha para melanoma avançado, não-cirúrgico e metastático, conforme o relatório de recomendação nº 541 da Conitec. No entanto, terapias-alvo como vemurafenibe, cobimetinibe, trametinibe e dabrafenibe, bem como a encorafenibe, em combinação com binimetinibe, já estão aprovadas pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento de pacientes adultos com melanoma metastático. Isso significa que esses tratamentos estão acessíveis apenas para pacientes que possuem planos de saúde privados ou outra forma de cobertura de saúde suplementar, excluindo os pacientes que dependem exclusivamente do SUS do acesso a essas terapias avançadas.

3.3 Imunoterapia

Os avanços mais recentes e significativos no campo da oncologia, estão ligados ao conceito de imunoterapia na terapêutica do câncer. A imunoterapia é um tratamento que utiliza o sistema imunológico do próprio paciente para combater o câncer (Joshi et al., 2024). Esse tipo de tratamento pode ser realizado de duas maneiras: 1) estimulando

ou aumentando as defesas naturais do sistema imunológico, para que ele trabalhe de forma mais eficaz ou inteligente na identificação e ataque às células cancerígenas; ou 2) produzindo em laboratório substâncias semelhantes aos componentes do sistema imunológico, e utilizando-as para restaurar ou melhorar a função do sistema imunológico na detecção e destruição das células cancerígenas (American Cancer Society, 2024).

A imunoterapia é atualmente um dos tratamentos mais modernos contra o câncer. No câncer de pele, particularmente do tipo melanoma, a imunoterapia tem mostrado resultados promissores, oferecendo uma nova esperança para pacientes com melanoma metastático. Dentre os tipos de imunoterapia empregadas no tratamento do câncer de pele aprovadas e em fase de estudo clínico estão os inibidores de pontos de verificação imunológica, as vacinas e os vírus oncolíticos.

3.3.1 Inibidores de pontos de verificação imunológica

Uma das estratégias mais prevalentes na imunoterapia consiste no uso de inibidores de pontos de verificação imunológica, também conhecidos como inibidores de checkpoint imunológico (Figura 7). Esses agentes removem os “freios” do sistema imunológico, permitindo-lhe identificar e combater as células cancerígenas. Os inibidores de checkpoint, demonstraram eficácia em diversas malignidades ao inibir pontos de verificação imunológicos como a proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e a proteína de morte celular programada 1 (PD-1) (Pandey *et al.*, 2022). Essa inibição ativa a função citotóxica das células T contra células cancerígenas, resultando em respostas duradouras em alguns pacientes. Entretanto, a ocorrência de eventos adversos relacionados ao sistema imunológico, como reações autoimunes e inflamações, demanda um monitoramento rigoroso durante o tratamento (Joshi *et al.*, 2024).

CTLA-4 é uma proteína transmembrana de checkpoint imunológico expressa em células T regulatórias (Treg) e células T anárgicas. Anticorpos monoclonais humanos, como ipilimumabe e tremelimumabe, direcionados ao CTLA-4, demonstraram um potencial anticancerígeno significativo contra múltiplos tipos de melanoma (Chikuma, 2017). O ipilimumabe, em particular, recebeu aprovação para o tratamento de melanoma metastático irresecável e como terapia adjuvante em pacientes com melanoma de alto risco (Pandey *et al.*, 2022).

PD-1 é uma proteína transmembrana, membro da família CD28 que foi relatado como expresso em várias células T e em outras células do sistema imunológico, que desempenha um papel crucial na regulação da resposta imune.

Ao se ligar aos seus ligantes de morte programada PD-L1 e PD-L2, o PD-1 inibe a ativação e a proliferação das células T, além de promover a apoptose dessas células. Medicamentos anti-PD-1 e anti-PD-L1 são um tipo de tratamento do câncer que aumenta a capacidade do sistema imunológico de combater a doença, inibindo as proteínas que as células cancerígenas usam para evadir as células imunes (Liu *et al.*, 2024).

No contexto do tratamento para os cânceres de pele basocelulares ou espinocelulares avançados, os inibidores Cemiplimabe e Pembrolizumabe são medicamentos administrados por infusão intravenosa, que tem como alvo a PD-1. Ao inibir a PD-1, esses fármacos podem potencializar a resposta imune, permitindo-a reconhecer e destruir as células cancerígenas. No melanoma, a desativação da PD-1, faz com que a resposta imunológica do organismo contra as células de melanoma aumente, consequentemente há uma redução no tamanho dos tumores e aumento da sobrevida dos pacientes. Outro inibidor de PD-1 é o nivolumabe, que interrompe a capacidade do PD-1 de regular negativamente a ativação e proliferação de células T por meio da promoção da ligação de vários epitópos de PD-1 ao pembrolizumabe (Pandey et al., 2022).

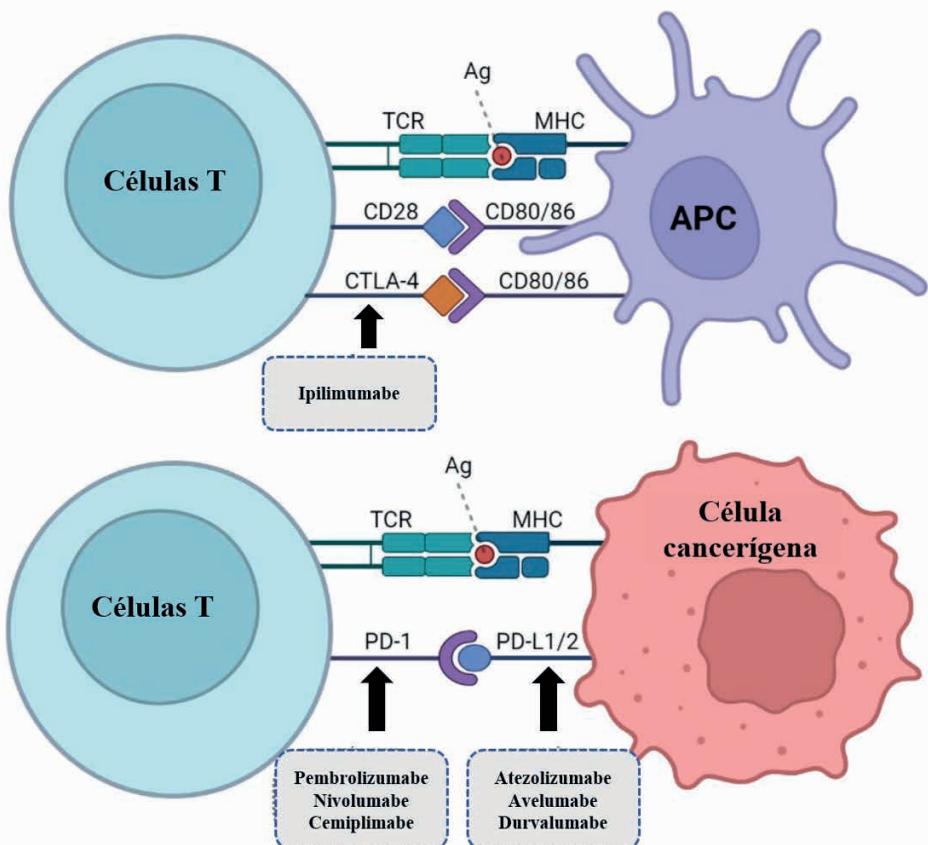


Figura 7. Classes de inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) utilizados no tratamento do câncer de pele. CTLA-4 (através da interação com seus ligantes B7-1 / CD80 e B7-2 / CD86) ou PD-1 (via ligação ao seu ligante PD-L1) desencadeiam sinais inibitórios para atenuar a resposta imune das células T. Esses alvos de receptores de células T fornecem justificativa para o uso de ICIs como anti-CTLA-4, PD-1 e PD-L1, que são ilustrados com caixas de borda pontilhada para aumentar a resposta imune e matar células tumorais. CTLA-4: antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico; PD-1/PD-L1: Proteína de morte celular programada-1 e seu ligante-1, respectivamente; APC: Célula apresentadora de antígeno; Ag: Antígeno; TCR: receptor de células T; MHC: Complexo principal de histocompatibilidade.

Fonte: Adaptado de Basudan, 2022.

Desde 2011, diversos agentes terapêuticos e abordagens combinadas foram aprovados por agências regulatórias internacionais para o tratamento do câncer de pele, como apresentado na Tabela 1. No entanto, no Brasil, nenhum imunoterápico para o tratamento do câncer de pele está atualmente disponível no SUS.

Em 2020, o Ministério da Saúde, por meio do relatório de recomendação nº 541 CONITEC, divulgou a decisão de incorporar os imunoterápicos Nivolumabe e Pembrolizumabe para o tratamento de melanoma em estágios avançados, não-cirúrgicos e metastáticos. Esses medicamentos atuam bloqueando a proteína de morte celular programada 1 (PD-1), uma molécula correceptora específica, com o objetivo de aumentar a resposta imunológica do corpo contra a doença e reduzir o tamanho dos tumores, prolongando a sobrevida dos pacientes.

Além disso, foi aprovada a combinação de Nivolumabe com Ipilimumabe (um anticorpo anti-CTLA-4, que inibe o antígeno citotóxico associado ao linfócito T-4) para pacientes com melanoma linfonodal comprometido ou com doença metastática que passaram por ressecção completa. Apesar dessas aprovações, esses tratamentos estão disponíveis apenas através da ANS, restringindo o acesso a pacientes com planos de saúde privados ou coberturas de saúde suplementar.

Tabela 1. Anticorpos monoclonais aprovados para tratamento oncológico do câncer de pele até o ano de 2024.

Nome do Anticorpo	Nome Comercial	Empresa Farmacêutica	Alvo	Indicações Médicas	Ano da Aprovação	Eficácia Clínica
Ipiimumabe	Yervoy	Medarex	CTLA-4; IgG1 Humana	Melanoma	2011 (US); 2011 (EU); 2012 (BR)	Ensaios MDX010-20; mediana de SG: 10 meses. Ensaios CA 184-024; mediana de SG: 11,2 (ipilimumab+quimio) vs. 9,1 meses (quimio isoladamente); Ensaios EORTC 1871: SLP: 26,2 meses
Nivolumabe	Opdivo	Medarex	PD1; IgG4 Humana	Melanoma	2014 (US); 2015 (EU); 2016 (BR)	Melanoma RELATIVITY-047: mediana SLP: 4,6 meses (nivolumab) vs 10,1 meses (relatlimab-nivolumab), 1-ano SLP: 47,7% vs 36,0%.
Pembrolizumabe	Keytruda	Merck	PD1; IgG4 Humano	Melanoma	2014 (US); 2015 (EU); 2016 (BR)	NCT02362594: taxa de 5 anos de SLR: 55,4%; taxa de 5 anos de sobrevida livre de metástase à distância: 60,6%. KEYNOTE-716: Mediana de SLR foi de 37,2 meses
Opduvalag	Opduvalag, Bristol-Myers Squibb		LAG-3; IgG4 Humano	Melanoma	2022 (US); 2022 (EU)	Melanoma RELATIVITY-047: SLP mediana: 4,6 meses (nivolumab) vs 10,1 meses (relatlimab-nivolumab), SLP de 1 ano: 47,7% vs 36,0%.
Relatlimabe		Oncolytic (relatlimab + nivolumab combo)	gp100, CD3; Imunoconjunto biespecífico (TCR-scFv)	Melanoma uveal metastático	2022 (US); 2022 (EU)	Melanoma de SG: 21,6 meses, TRG: 11%; Mediana de SLP: 3,4 meses
Tebentafuspe	Kimmtrak	Immunocore				
Cemiplimabe	Libtayo	Regeneron, Sanofi	PD-1; IgG4 Humano	Carcinoma espinocelular cutâneo e carcinoma basocelular	2018 (US); 2019 (EU); 2019 (BR)	NCT04154943: 51% RC patológica, 13% resposta patológica principal.
Avelumab	Bavencio	EMD Serono, Pfizer	PD-L1; IgG1 Humano	Carcinoma de células de Merkel	2017 (US); 2017 (EU); 2018 (BR)	JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432): SG mediana: 21,4 meses
Retifanlimab	Zynzy	Incyte	PD-1; IgG4 Humano	Carcinoma de células de Merkel	2023 (US); pending (EU)	POD1UM-201: TRG: 46,2%, TCD: 53,8%

Notas: RC: resposta completa; SG: sobrevida geral; SLP: sobrevida livre de progressão; SLR: sobrevida livre de recorrência; TCD: taxa de controle da doença; TRG: taxa de resposta geral; BR: Brasil; EU: União Europeia e US: Estados Unidos.

Fonte de dados: Menezes et al., 2024; Liu et al., 2024

3.3.2 Vacinas contra o câncer

As vacinas contra o câncer representam uma abordagem promissora, com o objetivo de ativar o sistema imunológico para reconhecer e combater seletivamente as células cancerígenas, proporcionando aos pacientes uma proteção duradoura e redução do risco de recorrência do câncer (Joshi et al., 2024; Liu et al., 2024). Essas vacinas utilizam antígenos tumorais, que podem ser derivados de células cancerígenas ou sintetizados em laboratório. Quando administrados, esses antígenos desencadeiam uma resposta imunológica, ativando células T citotóxicas e promovendo a produção de anticorpos específicos, inibindo o crescimento tumoral e previnindo a metástase (Joshi et al., 2024).

Atualmente, várias estratégias estão sendo exploradas para o desenvolvimento de terapias eficazes baseadas em vacinas, incluindo vacinas de ácido nucleico (DNA e mRNA), células dendríticas e peptídeos (Liu et al., 2024). No caso do melanoma, as vacinas direcionadas às células do melanoma são um tipo de imunoterapia ativa e específica, podendo utilizar células de melanoma do próprio paciente ou de doadores de tumores ressecados (Ott et al., 2017).

Vacinas de mRNA têm sido avaliadas em ensaios clínicos desde 2006 para o tratamento do melanoma, com resultados promissores (Kyte et al., 2006; Weide et al., 2009; Wilgenhof et al., 2011; Keersmaecker et al., 2020; Weber et al., 2024; Gainor et al., 2024).

Um estudo clínico randomizado de fase II b conduzido por Weber et al. (2024), mostrou que a terapia individualizada com neoantígeno mRNA-4157 (V940) em combinação com o anticorpo pembrolizumabe prolongou a sobrevida livre de recorrência em pacientes com melanoma metastático (KEYNOTE-942) em comparação com a monoterapia com pembrolizumabe, além de apresentar perfil de segurança desejável. Com base nos resultados, foi iniciado um estudo clínico de fase 3, randomizado e duplo-cego (Clinical Trials nº 05933577). O objetivo deste estudo é avaliar se o V940, uma terapia individualizada de neoantígeno (anteriormente, conhecida como mRNA-4157), em combinação com pembrolizumabe (MK-3475), é segura e eficaz na prevenção da recorrência do câncer em pacientes com melanoma de alto risco nos estágios II-IV (ClinicalTrials.gov, 2024). Portanto, com base nos estudos clínicos, as vacinas baseadas em mRNA, representam uma promissora abordagem preventiva e terapêutica contra o câncer de melanoma, demonstrando perspectivas otimistas no tratamento oncológico desta doença.

3.3.3 Vírus oncolíticos

Os vírus oncolíticos (VOs) são novos tratamentos contra o câncer que incluem vírus vivos do tipo selvagem e geneticamente modificados (Andtbacka et al., 2015) para atacar células tumorais e ativar uma resposta imune (Zoaly et al., 2023). Quando em contato com células tumorais, os VOs reconhecem marcadores de superfície que estão superexpressos

nessas células, adentram nelas e iniciam uma rápida replicação, o que leva à lise celular, resultando na liberação de novos vírus e a infecção de células tumorais circundantes (Liu *et al.*, 2024). Uma das principais vantagens dos VOs é a sua capacidade de replicação seletiva em células tumorais, pois diferente das células normais, as células tumorais são deficientes no mecanismo defensivo da via interferon. Além disso, os VOs ativam o sistema imunológico, permitindo a eliminação de células cancerígenas e a entrega de genes terapêuticos. Adicionalmente, o pequeno tamanho dos genomas virais, aliado aos avanços das técnicas de engenharia genética tornam possível a modificação eficiente e econômica de vírus oncolíticos, facilitando o direcionamento específico de células cancerígenas (Ralli *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2024).

Em 2015, a FDA dos Estados Unidos aprovou sua primeira imunoterapia oncolítica denominada Talimogene laherparepvec (T-VEC), para o tratamento de pacientes com melanoma irrессecável recorrente, capaz de melhorar a sobrevida global mediana para 23,3 meses (Andtbacka *et al.*, 2015). *Talimogene laherparepvec* é um vírus oncolítico de primeira classe derivada de herpes vírus simplex tipo 1 (HSV-1) projetado para replicar seletivamente em células tumorais, promovendo imunidade antitumoral regional e sistêmica.

O VO é injetado diretamente em lesões de melanoma, onde se replica dentro das células cancerígenas produzindo fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) para aumentar as respostas imunes antitumorais sistêmicas. A droga causa morte celular e, em seguida, ruptura, o que libera抗ígenos derivados do tumor e GM-CSF, que podem promover uma resposta antitumoral. Além do T-VEC, outros VOs cada um com mecanismos e vetores distintos, estão sendo investigados clinicamente para o tratamento do melanoma, sendo OrienX010 (vetor HSV-1), OH2 (vetor HSV-2), Telomelysin (OBP-301) e ICOVIR-5 (vetor adenovírus), V937 (CVA21) (vetor Coxsackievirus), PVSRPO (Lerapolturev) (vetor poliovírus), REOLYSIN (Pelareorep) (vetor reovírus) e JX-594 (Pexa-Vec) (vetor vaccinia vírus) (Liu *et al.*, 2024). Vale ressaltar que a imunoterapia oncolítica ainda não está disponível no SUS e na ANS. Estudos clínicos com VOs, mostram um horizonte promissor para o tratamento do melanoma, evidenciando assim, o papel inovador dos vírus oncolíticos na medicina oncológica moderna.

4 | CONCLUSÃO

O câncer de pele é um importante problema de saúde pública em todo o mundo, assim como no Brasil, sendo o melanoma um dos tipos mais agressivos, com alta capacidade metastática e alta mortalidade. O diagnóstico precoce e o tratamento imediato são essenciais para aumentar as chances de cura do paciente. A escolha da abordagem terapêutica depende de fatores como o tipo de câncer de pele, o estágio da doença, o tamanho e a localização das lesões, além das características individuais do paciente, como idade e condições de saúde. Neste capítulo, discutimos as diferentes opções de tratamento,

tanto convencionais quanto inovadoras, para o câncer de pele não melanoma e melanoma existentes aprovados por agências regulatórias como FDA e ANVISA. Também abordamos estudos clínicos em andamento que investigam novas terapias, ressaltando a importância dessas pesquisas para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, capazes de prolongar a vida dos pacientes e, em alguns casos, alcançar a remissão completa da doença. Dessa forma, o aprimoramento contínuo das terapias já estabelecidas, aliado à exploração de novas abordagens, tem ampliado as possibilidades de tratamento para os diferentes tipos de câncer de pele. Esses avanços representam perspectivas otimistas no campo da oncologia, oferecendo melhores prognósticos e qualidade de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ANDTBACKA, R. H. I. et al. **Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma**. Journal of Clinical Oncology, v. 33, n. 25, p. 2780–2788, 1 set. 2015.
- ANJUM, S. et al. **Enhancing therapeutic efficacy: sustained delivery of 5-fluorouracil (5-FU) via thiolated chitosan nanoparticles targeting CD44 in triple-negative breast cancer**. Scientific Reports, v. 14, n. 1, p. 11431, 19 maio 2024.
- ARJUN KHUNGER; MONICA KHUNGER; VAMSIDHAR VELCHETI. **Dabrafenib in combination with trametinib in the treatment of patients with BRAF V600-positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer: clinical evidence and experience**. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, v. 12, p. 1–9, 2018.
- BALDEA, I. et al. **Photodynamic Therapy in Melanoma - Where do we Stand?** Current Medicinal Chemistry, v. 25, n. 40, p. 5540–5563, 21 jan. 2019.
- BASUDAN, A. M. **The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy**. Clinics and Practice, v. 13, n. 1, p. 22–40, 27 dez. 2022.
- BOWYER, S. et al. **Dabrafenib and its use in the Treatment of Metastatic Melanoma**. Melanoma Management, v. 2, n. 3, p. 199–208, 10 ago. 2015.
- CHAPMAN, P. B. et al. **Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation**. New England Journal of Medicine, v. 364, n. 26, p. 2507–2516, 30 jun. 2011.
- CHARGARI, C. et al. **Brachytherapy**: An overview for clinicians. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 69, n. 5, p. 386–401, 30 set. 2019.
- CHEN, O. M. et al. **Advances in Management and Therapeutics of Cutaneous Basal Cell Carcinoma**. Cancers, v. 14, n. 15, p. 3720, 30 jul. 2022.
- CHIKUMA, S. CTLA-4, an Essential Immune-Checkpoint for T-Cell Activation. Em: [s.l: s.n.]. p. 99–126.
- CHUA, B. et al. **Radiotherapy for early non-melanoma skin cancer**. Oral Oncology, v. 98, p. 96–101, nov. 2019.

CIVES, M. et al. **Non-Melanoma Skin Cancers: Biological and Clinical Features**. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 15, p. 5394, 29 jul. 2020.

DACHANI, S. R. et al. **A Comprehensive Review of Various Therapeutic Strategies for the Management of Skin Cancer**. ACS Omega, v. 9, n. 9, p. 10030–10048, 5 mar. 2024.

DASS, S. E. et al. **Comparison of SOX-10, HMB-45, and Melan-A in Benign Melanocytic Lesions**. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, v. Volume 14, p. 1419–1425, out. 2021.

DAVIES, H. et al. **Mutations of the BRAF gene in human cancer**. Nature, v. 417, n. 6892, p. 949–954, 9 jun. 2002.

GAINOR, J. F. et al. **T Cell Responses to Individualized Neoantigen Therapy mRNA-4157 (V940) Alone or in Combination With Pembrolizumab in the Phase 1 KEYNOTE-603 Study**. Cancer Discovery, 8 ago. 2024.

GRAHAM, G. F. **Electrodesiccation and Curettage**. Em: Skin Cancer Management. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 93–97.

GUO, W.; WANG, H.; LI, C. **Signal pathways of melanoma and targeted therapy**. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 6, n. 1, p. 424, 20 dez. 2021a.

HASAN, N. et al. **Skin cancer**: understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches. Molecular Cancer, v. 22, n. 1, p. 168, 6 out. 2023a.

HUA, J. et al. **Current Strategies for Tumor Photodynamic Therapy Combined With Immunotherapy**. Frontiers in Oncology, v. 11, 17 nov. 2021.

JAHANI, M. et al. **I -arginine alters the effect of 5-fluorouracil on breast cancer cells in favor of apoptosis**. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 88, p. 114–123, abr. 2017.

JOSHI, D. C. et al. **Novel therapeutic agents in clinical trials: emerging approaches in cancer therapy**. Discover Oncology, v. 15, n. 1, p. 342, 11 ago. 2024.

JOYCE, K. M. **Surgical Management of Melanoma**. Em: Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. [s.l.] Codon Publications, 2017a. p. 91–100.

KEERSMAECKER, B. DE et al. **TriMix and tumor antigen mRNA electroporated dendritic cell vaccination plus ipilimumab**: link between T-cell activation and clinical responses in advanced melanoma. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, v. 8, n. 1, p. e000329, fev. 2020.

KHAN, N. H. et al. **Skin cancer biology and barriers to treatment**: Recent applications of polymeric micro/nanostructures. Journal of Advanced Research, v. 36, p. 223–247, fev. 2022.

KIM, J. Y. S. et al. **Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma**. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 78, n. 3, p. 560–578, mar. 2018.

KYTE, J. A. et al. **Phase I/II trial of melanoma therapy with dendritic cells transfected with autologous tumor-mRNA**. Cancer Gene Therapy, v. 13, n. 10, p. 905–918, 1 out. 2006.

LIKHACHEVA, A. et al. **Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin**: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*, v. 10, n. 1, p. 8–20, jan. 2020.

LIU, B. et al. **Exploring treatment options in cancer**: Tumor treatment strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, n. 1, p. 175, 17 jul. 2024.

MCNICHOLAS, K.; MACGREGOR, M. N.; GLEADLE, J. M. **In order for the light to shine so brightly, the darkness must be present—why do cancers fluoresce with 5-aminolaevulinic acid?** *British Journal of Cancer*, v. 121, n. 8, p. 631–639, 15 out. 2019.

MIN, H.-Y.; LEE, H.-Y. **Molecular targeted therapy for anticancer treatment**. *Experimental & Molecular Medicine*, v. 54, n. 10, p. 1670–1694, 12 out. 2022.

MING, Y. et al. **Small-molecule-based targeted therapy in liver cancer**. *Molecular Therapy*, v. 32, n. 10, p. 3260–3287, out. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Terapia fotodinâmica é incorporada no SUS**. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2023/setembro/terapia-fotodinamica-e-incorporada-no-sus>>. Acesso em: 26 ago. 2024.

OLUWAJEMBOLA, A. M. et al. **Photosensitizers in photodynamic therapy**: An advancement in cancer treatment. *Results in Chemistry*, v. 10, p. 101715, ago. 2024.

OTT, P. A. et al. **An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma**. *Nature*, v. 547, n. 7662, p. 217–221, 13 jul. 2017.

PANDEY, P. et al. **Revolutionization in Cancer Therapeutics via Targeting Major Immune Checkpoints PD-1, PD-L1 and CTLA-4**. *Pharmaceuticals*, v. 15, n. 3, p. 335, 9 mar. 2022.

PATEL, P. V. et al. **Recommendations for Cost-Conscious Treatment of Basal Cell Carcinoma**. *Dermatology and Therapy*, v. 13, n. 9, p. 1959–1971, 2 set. 2023.

PROIETTI, I. et al. **BRAF Inhibitors**: Molecular Targeting and Immunomodulatory Actions. *Cancers*, v. 12, n. 7, p. 1823, 7 jul. 2020a.

PUSTINSKY, I. et al. **Cryosurgery for Basal Cell Skin Cancer of the Head**: 15 Years of Experience. *Life*, v. 13, n. 11, p. 2231, 20 nov. 2023.

RALLI, M. et al. **Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma**: Current Knowledge and Future Directions. *Journal of Immunology Research*, v. 2020, p. 1–12, 28 jun. 2020.

RHEAULT, T. R. et al. **Discovery of Dabrafenib**: A Selective Inhibitor of Raf Kinases with Antitumor Activity against B-Raf-Driven Tumors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, v. 4, n. 3, p. 358–362, 14 mar. 2013.

SKOWRONEK, J. **Brachytherapy in the treatment of skin cancer**: an overview. *Advances in Dermatology and Allergology*, v. 5, p. 362–367, 2015.

SWIDERSKI, G. et al. **Synthesis, Spectroscopic, and Theoretical Study of Copper and Cobalt Complexes with Dacarbazine**. *Materials*, v. 14, n. 12, p. 3274, 13 jun. 2021.

TRAN, B.; COHEN, M. S. **The discovery and development of binimetinib for the treatment of melanoma**. Expert Opinion on Drug Discovery, v. 15, n. 7, p. 745–754, 2 jul. 2020.

WEBER, J. S. *et al.* **Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study**. The Lancet, v. 403, n. 10427, p. 632–644, fev. 2024.

WEIDE, B. *et al.* **Direct Injection of Protamine-protected mRNA: Results of a Phase 1/2 Vaccination Trial in Metastatic Melanoma Patients**. Journal of Immunotherapy, v. 32, n. 5, p. 498–507, jun. 2009.

WILGENHOF, S. *et al.* **Therapeutic Vaccination With an Autologous mRNA Electroporated Dendritic Cell Vaccine in Patients With Advanced Melanoma**. Journal of Immunotherapy, v. 34, n. 5, p. 448–456, jun. 2011.

YANG, K. *et al.* **Current Molecular Markers of Melanoma and Treatment Targets**. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 10, p. 3535, 16 maio 2020.

YANG, Z. *et al.* **C8-Substituted Imidazotetrazine Analogs Overcome Temozolomide Resistance by Inducing DNA Adducts and DNA Damage**. Frontiers in Oncology, v. 9, 11 jun. 2019.

ZAMAN, A.; WU, W.; BIVONA, T. G. **Targeting Oncogenic BRAF**: Past, Present, and Future. Cancers, v. 11, n. 8, p. 1197, 16 ago. 2019.

ZHU, W. **Temozolomide for treatment of brain metastases**: A review of 21 clinical trials. World Journal of Clinical Oncology, v. 5, n. 1, p. 19, 2013.

ZOLALY, M. A. *et al.* **The Clinical Advances of Oncolytic Viruses in Cancer Immunotherapy**. Cureus, 21 jun. 2023.