

**JULIANA DOS SANTOS**

*Faculdades Metropolitanas Unidas, FMU, São Paulo, SP.*

**SHEILA ALVES DOS SANTOS SACRAMENTO**

*Faculdades Metropolitanas Unidas, FMU, São Paulo, SP.*

**PAOLO RUGGERO ERRANTE**

*Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, EPM-UNIFESP, São Paulo, SP.*

*Recebido em novembro de 2017.  
Aprovado em março de 2018.*

## ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DO MELANOMA CUTÂNEO E METASTÁTICO

### RESUMO

---

**Introdução:** O melanoma é um câncer de pele agressivo, que em estágios avançados apresenta disseminação para outros órgãos. Desde a descoberta da mutação BRAF foram desenvolvidos novos fármacos, aumentando a sobrevida global dos pacientes. **Método:** A revisão foi realizada através de levantamento bibliográfico de banco de dados obtidos através de pesquisa no LILACS, MEDLINE e PUBMED. **Resultados:** A maioria dos pacientes que utilizam inibidores de BRAF desenvolvem mecanismos de resistência tumoral intrínseca após o início do tratamento, com metastatização do tumor e óbito. **Conclusão:** A revisão literária demonstra a importância do diagnóstico e tratamento precoce do melanoma.

**Palavras-Chave:** melanoma cutâneo; melanoma metastático; terapia alvo; mutação braf; resistência intrínseca tumoral.

## THERAPEUTIC APPROACHES OF CUTANEOUS AND METASTATIC MELANOMA

### ABSTRACT

---

**Introduction:** Melanoma is an aggressive skin cancer, which in advanced stages presents dissemination to other organs. Since the discovery of the BRAF mutation, new drugs have been developed, increasing patients' overall survival. **Method:** The review was performed through a bibliographic survey of databases obtained through research in LILACS, MEDLINE and PUBMED. **Results:** Most patients using BRAF inhibitors develop mechanisms of intrinsic tumor resistance after initiation of treatment, with metastasis and death. **Conclusion:** The literature review demonstrates the importance of early diagnosis and treatment of melanoma.

**Keywords:** cutaneous melanoma; metastatic melanoma; target therapy; braf mutation; tumoral intrinsic resistance.

## INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo (Figura 1) é um câncer de origem neuroectodérmica com surgimento a partir dos melanócitos, células que migram durante o período embrionário para a pele, úvea, leptomeninges e membranas mucosas. O melanoma possui grande capacidade de disseminação para outros órgãos, sendo responsável por 79% de todas as mortes causadas por câncer de pele (NIKOLAOU, STRATIGOS, 2014).

Figura 1 - Melanoma maligno.



Fonte: [http://salute.pourfemme.it/foto/foto-melanoma\\_1277\\_10.html](http://salute.pourfemme.it/foto/foto-melanoma_1277_10.html)

Diferentes fatores estão associados ao seu desenvolvimento, como exposição a radiação ultravioleta (UV), fototipos baixos, presença de pelo menos 50 nevos adquiridos, mais de 5 nevos displásicos, nevos maiores que 5 mm, nevos congênitos gigantes e histórico familiar (RASTRELLI et al. 2014).

A exposição crônica a radiação UV está associado ao desenvolvimento de queratose actínica, melanoma e câncer de pele do tipo não melanoma em função de seus efeitos genotóxicos (HENNERSEY et al. 2017).

Aproximadamente 25% dos casos de melanoma ocorrem em conjunto com nevos pré-existentes (Figura 2) (MELAMED et al. 2017), e a presença de nevos grandes (>5mm) e gigantes (>20 mm) estão associados com um aumento significativo do risco de desenvolvimento de melanoma (WATT, KOTSIS, CHUNG, 2004.).

Figura 2 - Nevo melanocítico.



Fonte: <http://www.dermatologia.net/cat-doencas-da-pele/nevo-melanocitico-ou-nevo-pigmentado/>

Um histórico familiar de melanoma constitui um forte fator de risco para o seu desenvolvimento, podendo estar associado a uma herança autossômica dominante com mutação no gene cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A), cyclin-dependent kinase 4 (CD4K), melanocortin 1 receptor 1 (MC1R) e microphthalmia-associated transcription factor (MITF) (MANGAS et al. 2016); ou mutações somáticas dos proto-oncogenes B-RAF, N-RAS, KIT, genes supressores de tumor CDK2A, p53, e phosphatase and tensin homologue (PTEN) (VOGELSANG, WILSON, KIRCHHOFF, 2016).

A ativação da via mitogen-activated protein kinase (MAPK) se encontra alterada em mais de 80% dos melanomas por mutação nos genes N-RAS e B-RAF e PTEN (AMARAL et al. 2017), e pacientes com retinoblastoma familiar, Síndrome de Li-Fraumeni e Síndrome de Lynch tipo II apresentam um maior risco no seu desenvolvimento (SEKULIC et al. 2008).

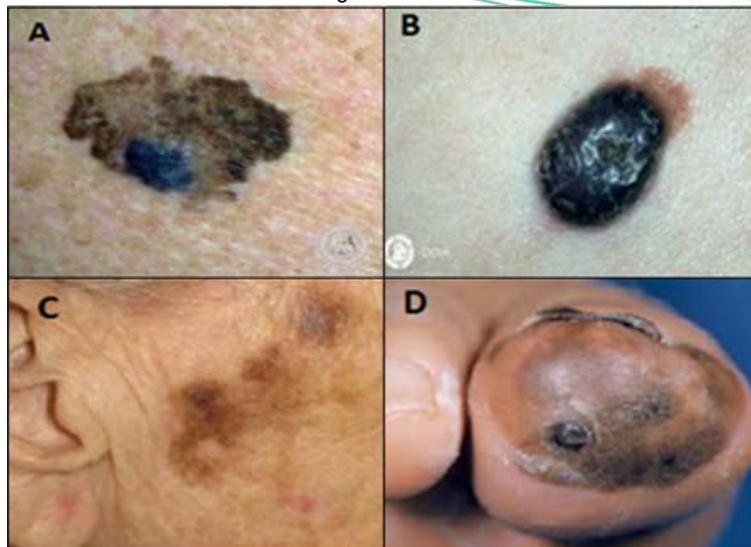
O melanoma apresentar duas fases de crescimento; uma fase inicial ou de crescimento radial, onde a lesão é superficial, plana e apresenta comportamento benigno; e uma fase tardia ou de crescimento vertical, com invasão para áreas mais profundas da pele com disseminação linfática (ELMORE et al. 2017).

O grau de estadiamento pode ser avaliado conforme a classificação de Breslow (estadiamento vertical), envolvimento linfonodal e metástases (GE et al. 2016). Na presença de metástases, o aumento dos níveis séricos de desidrogenase láctica (LDH) está associado a um baixo tempo de sobrevida (FRAUCHIGER et al. 2016).

### Tipos de melanoma e diagnóstico

Conforme a localização anatômica do tumor primário e características histopatológicas, os melanomas são classificados em melanoma expansivo superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno e melanoma acrolentiginoso (VENUR et al. 2017) (Figura 3).

Figura 3 - Melanoma cutâneo. (A) Extensivo Superficial; (B) Nodular (C) Lentigo Maligno; (D) Lentiginoso Acral.



Fonte: <https://orientacaomedicaessencial.com.br/melanoma-diagnostico-fatores-risco-prognostico-prevencao/>

O melanoma expansivo superficial é o tipo mais comum (70% dos casos), com lesões planas ou elevadas que surgem a partir de nevos pré-existentes e foto exposição intermitente, apresentando crescimento radial com invasão da derme e formação de metástases tardias (YELAMOS et al. 2015).

O melanoma nodular é o segundo tipo mais comum (15 a 30% dos casos), apresentando forma nodular, crescimento vertical com nenhum ou pouco crescimento radial e metástase precoce. Apresenta cor castanha, negra ou azulada. O melanoma lentigo maligno é pouco frequente (5% dos casos), apresentando bordas irregulares e pigmentação que varia de uma cor marrom a preta, comum em locais com exposição solar crônica como a face (DORDEVIC et al. 2016).

O melanoma acrolentiginoso é o tipo raro, muito agressivo e com detecção precoce difícil, comum na palma das mãos e planta dos pés (GARBE et al. 2010).

Na presença de nevos que apresentam alteração do tamanho, cor e forma, deve-se avaliar a assimetria, presença de bordas irregulares, cor e diâmetro (Classificação ABCD) (Figura 4) (ABBAS et al. 2013).

Figura 4 - Classificação ABCD do melanoma.



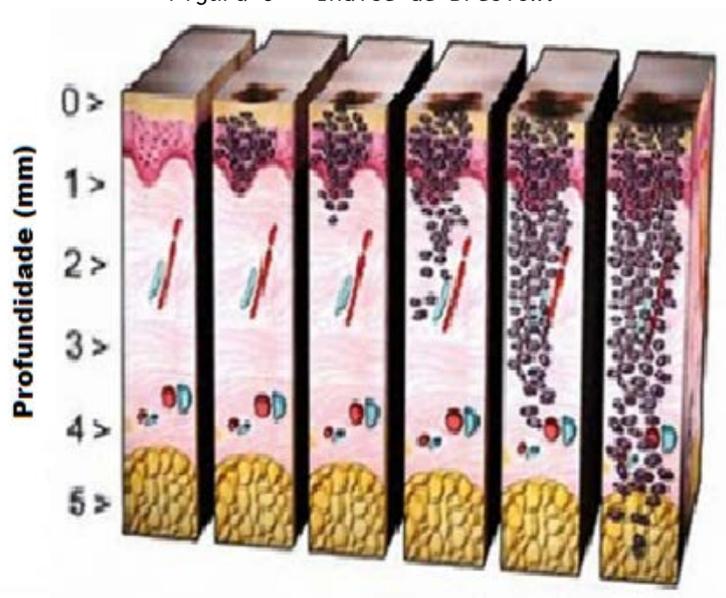
Fonte: <http://namesadecirurgia.blogspot.com.br>

Na suspeita de melanoma, deve ser realizada a remoção cirúrgica com margem de segurança de 1-2 mm. Após a confirmação para melanoma, é indicada ressecção mais ampla para diminuição da probabilidade de recorrência local (KURT et al. 2017).

A biópsia linfonodal é indicada para pacientes que apresentam índice de Breslow maior de 1 mm com risco de metástase. Na presença de metástase linfonodal, é realizada a linfadenectomia regional (DURHAM et al. 2017).

O índice de Breslow é utilizado para avaliar a espessura do tumor em milímetros, sendo considerado o principal fator prognóstico para o risco de desenvolvimento de metástases (Figura 5) (GE, et al. 2016).

Figura 5 - Índice de Breslow.



Fonte: <http://namesadecirurgia.blogspot.com.br>

## TRATAMENTO

A escolha do tipo de tratamento é baseada na classificação do tumor, baseada no estadiamento, tamanho e metástases para linfonodos e órgãos à distância (Quadro 1).

O sistema de estadiamento mais utilizado é o proposto pela American Joint Committee on Cancer, designado classificação TNM, onde “T” é a abreviatura para tumor, “N” descreve se existe disseminação da doença para linfonodos regionais ou se existe evidência de metástase em trânsito, e “M” se existe a presença de metástase em outras partes do corpo (Quadro 2) (CANUETO, ROMAN-CURTO, 2017).

Quadro 1 - Classificação TNM para o melanoma cutâneo.

Tumor Primário (T)		
TX	Tumor primário e não pode ser avaliado	
T0	Nenhuma evidência de tumor primário	
Tis	Melanoma in situ	
T1	≤ 1.0 mm	a: sem ulceração e mitoses <1/mm <sup>2</sup> b: com ulceração ou mitoses ≥1/mm <sup>2</sup>
T2	> 1- 2.0 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
T3	> 2- 4.0 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
T4	> 4.0 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
Linfonodos Regionais (N)		
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados	
N0	0 tumor não disseminou para os linfonodos	
N1	1 Linfonodo	a: micrometástases1 b: macrometástases2
N2	2- 3 Linfonodos	a: micrometástases1 b: macrometástases2 c: metástases satélites3 ou em trânsito4 sem comprometimento dos linfonodos.
N3	≥4 Linfonodos, metástase em trânsito com linfonodos comprometidos	
Metástases Distância (M)		
M0	Sem evidências de metástases	
M1a	Metástases de pele, subcutâneas, ou linfonodos distantes, LDH normal.	
M1b	Metástases no pulmão, LDH normal.	
M1c	Metástase em outras vísceras e LDH normal. Qualquer metástase distante e LDH elevada.	

1-Micrometástases: Diagnosticadas após biópsia do linfonodo sentinela e linfadenectomia (se realizada).

2-Macrometástases: Metástases linfonodais clinicamente detectáveis confirmadas por linfadenectomia terapêutica ou quando as metástases linfonodais apresentam extensão extracapsular.

3-Metástase satélite: Metástase cutânea visível ou subcutânea próxima ao tumor primário (distância ≤ 2cm).

4 Metástase em trânsito: Metástase cutânea ou subcutânea clinicamente evidentes entre o tumor primário e o primeiro dos linfonodos regionais (Fonte=CANUETO, ROMAN-CURTO, 2017).

Quadro 2 - Estadiamento clínico e patológico.

Estadiamento Clínico <sup>1</sup>				Estadiamento Patológico <sup>2</sup>			
Estadio 0	Tis	N0	M0	Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio Ia	T1a	N0	M0	Estadio 1A	T1a	N0	M0
Estadio 1B	T1b	N0	M0	Estadio 1 B	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
Estadio 11A	T2b	N0	M0	Estadio 11A	T2b	N0	M0

Estadiamento Clínico <sup>1</sup>				Estadiamento Patológico <sup>2</sup>			
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
Estadio 11B	T4a	N0	M0	Estadio 11B	T3b	N0	M0
	T4b	N0	M0		T4a	N0	M0
Estadio 11C	T4b	N0	M0	Estadio 11C	T4b	N0	M0
Estadio 111	Qualquer T	N1, N2 ou N3	M0	Estadio 11A	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				Estadio 111B	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
				Estadio 111C	T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
Qualquer T	N3	M0					
Estadio 1V	Qualquer T	Qualquer N	M1	Estadio 1V	Qualquer T	Qualquer N	M1

1 - Estadiamento clínico: Microestadiamento do melanoma primário e avaliação clínico-radiológica para metástases. Deve ser utilizado após a excisão completa do melanoma primário com avaliação clínica para metástases regionais e distantes.

2 - Estadiamento patológico: Microestadiamento do melanoma primário e informação patológica sobre os linfonodos regionais após linfadenectomia parcial ou completa. Nos Estágio Patológico 0 ou Estágio IA os pacientes são exceção, não requerem avaliação patológica de seus linfonodos.

Fonte: CANUETO, ROMAN-CURTO, 2017)

## Tratamento convencional

O tratamento do melanoma depende do seu estágio e sua gravidade no momento diagnóstico. Se o tumor estiver localizado somente na pele e não estiver disseminado para tecidos vizinhos, a cirurgia é considerada a primeira escolha (CAMPAGNARI et al. 2017). Em pacientes com melanoma avançado com metástases disseminadas para o pulmão e cérebro, a cirurgia é indicada com o propósito de controlar a doença, diminuir os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente (YOUNG et al. 2017), mas sem promover aumento da sobrevida (ABDEL-RAHMAN, 2017).

A quimioterapia é a considerada a escolha primária de tratamento do melanoma metastático, e inclui a utilização de dacarbazina, cisplatina, nitrosuréis, alcalóides da vinca e taxanos, que podem ser administrados individualmente ou em combinação (THOMPSON, 2016).

A bioquimioterapia associa diferentes quimioterápicos (cisplatina, vimblastina e dacarbazina) a imunoterapia (interleucina-2/IL-2 e interferon- $\alpha$ /IFN- $\alpha$ ). Não é a terapia mais utilizada no tratamento do melanoma metastático pela baixa taxa de sobrevida e alto custo (ALRWAS et al. 2014).

A radioterapia é indicada na presença de margens cirúrgicas inadequadas, elevado risco de metastatização ganglionar ou recorrência. Em casos de metástases distantes, não prolonga a sobrevida global do paciente (ESPENEL et al. 2017).

A imunoterapia utilizando anticorpos monoclonais contra PD-1/PD-L1 e CTLA-4 são as novas opções terapêuticas no tratamento do melanoma (LI, et al. 2017), porém apresentam inúmeros efeitos adversos e um alto custo (JACQUIN-PORRETAZ, 2017). Existe a possibilidade do surgimento de resistência a imunoterapia utilizando anticorpos

monoclonais anti-PD-L1, em função da amplificação gênica de MDM2 que inibe p53 (CHAMPIAT et al. 2017; KATO et al. 2017).

## Terapia alvo

O tratamento do melanoma metastático avançado é dependente do genótipo tumoral envolvendo quatro categorias genéticas distintas, incluindo o v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF), neuroblastoma RAS viral oncogene homolog (NRAS), e triple negative mutante melanoma (NF1) que incluem as mutações GNAQ ou KIT (AMANN et al. 2017).

Genes da família Ras apresentam mutação em 20% dos casos, envolvendo os genes neuroblastoma RAS viral oncogene homolog (NRAS), Harvey rat sarcoma vírus (HRAS) e Kirsten rat sarcoma vírus (KRAS). Estes genes codificam proteínas de membrana plasmática associados a guanosina 5'-trifosfato (GTP) associadas a proteínas de ligação que regulam o crescimento celular (YAMAN, AKALIN, KANDILOGLU, 2015).

Mutações em genes da família RAS comumente estão associadas a alteração do metabolismo celular, remodelamento do microambiente celular e evasão do sistema imune (MANDALA, MERELLI, MASSI, 2014). Em pacientes com doença metastática as mutações NRAS e BRAF estão associadas a um maior risco de metastatização para o sistema nervoso central (SNC) e menor tempo de sobrevida (HEPPT et al. 2017).

A proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) envolve a via de sinalização RAS/RAF/MEK/ERK, sendo responsável pela conexão dos estímulos extracelulares e intracelulares, regulação do crescimento celular, proliferação e diferenciação em resposta a fatores de crescimento, citocinas e hormônios. Esta via se encontra alterada em 50% dos melanomas cutâneos metastáticos que possuem a mutação BRAF, e em 30% dos casos envolvendo mutação NRAS (ZHANG et al. 2016).

## Inibidores de RAS

A proteína RAS está envolvida na apoptose, ciclo e proliferação celular através da via MAPK e fosfatidilinositol-3-quinase 3 (PI3K) e vascular endotelial growth factor (VEGF), o que levou ao desenvolvimento de fármacos inibidores da via RAS como o tipifarnibe e o lonafarnibe (NIESSER et al. 2011; BENTKE et al. 2013), que podem ser utilizados como monoterapia ou em combinação com cisplatina (SMALLEY, EISEN, 2003) ou sorafenibe (MANDAL, BECKER, STREBHARDT, 2016).

## Inibidores de RAF

O sorafenibe é um inibidor não seletivo de BRAF o sorafenibe, indicado como monoterapia ou associado a dacarbazina ou temozolamida. Porém apresenta baixa eficácia e aquisição de resistência pelo melanoma e carcinoma hepatocelular (TANG, RATNER, 2016; LIU et al. 2017; KANG et al, 2017).

O vemurafenibe foi o primeiro inibidor seletivo de BRAF aprovado pela ANVISA no Brasil, indicado no tratamento do melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAFV600E. O vemurafenibe leva aumento da sobrevida global e redução do risco de morte. A dose recomendada é de 960 mg duas vezes ao dia. A primeira dose deve ser administrada pela manhã e a segunda à noite. O tratamento deve prosseguir até a progressão da doença ou o desenvolvimento de toxicidade inaceitável (MOREIRA, SCHMERLING, BUZAID, 2014.).

Os efeitos adversos incluem artralgia, exantema cutâneo, fadiga, alopecia, fotossensibilidade, náuseas, diarreia e aumento do risco de desenvolvimento de queratoacantoma e carcinoma de células escamosas (ASCIERTO et al, 2012; CHAPMAN et al, 2017; DAUD, TSAI, 2017).

Interações medicamentosas podem ocorrer com o uso de fármacos metabolizados pela enzima CYP1A2, como fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, ou pela

enzima CYP3A4, como cetoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir (ROSKOSKI, 2015).

O dabrafenibe foi o segundo inibidor seletivo de BRAF aprovado pela ANVISA no Brasil, sendo indicado para o tratamento de pacientes com melanoma metastático irressecável com mutação BRAFV600E e mutação BRAFV600E e BRAFV600K com metástase cerebral. A dose recomendada é de 150 mg a cada 12 horas (BANZI, 2016).

As reações adversas incluem hiperqueratose, carcinoma cutâneo de células escamosas, queratoacantoma, fotossensibilidade, alopecia, rash cutâneo, pirexia, fadiga, dor de cabeça e artralgia (MARZUKA, 2015). Medicamentos que interagem com o dabrafenibe como antibióticos e antimicóticos, antirretrovirais utilizados no tratamento da AIDS, contraceptivos hormonais, antidepressivos, anticonvulsivantes, corticosteroides e anticoagulantes devem ser evitados (LAURENCE, 2014).

Um dos maiores problemas apresentados ao longo do tratamento com inibidores de BRAF é a resistência tumoral intrínseca ou adquirida que alguns pacientes apresentam 6 a 8 meses após o início do tratamento. A resistência intrínseca está relacionada à falta de resposta a terapia e progressão da doença (AMARAL et al, 2017), ao passo que a adquirida ocorre após o desenvolvimento de mutações em outros genes associados a via MAPK e outras vias compensatórias, mediadas por NRAS, PDGFR, MEK1, CARF, COT1, PIK3/AKT (WINDER, VIROS, 2017) ou perda do gene supressor de tumor PTEN (LITO, ROSEN, SOLIT, 2013; CARLINO et al, 2015).

A reativação da via MAPK ocorre em 79% dos tumores que apresentam resistência durante o tratamento com inibidores de BRAF (HERTZMAN, EGYHAZI, 2014). A associação de um inibidor de MEK1/2 e um inibidor de BRAF diminui o risco de resistência (SCHREUER et al, 2017).

### Inibidores de MEK

O selmetinibe é um inibidor de segunda geração da MAPK MEK para tumores que apresentam mutação BRAFV600E e RAS. Não apresenta boa resposta em 12% dos pacientes com melanoma maligno que apresentam ativação da via PI3K ou perda da função de PTEN. Para que obtenha resultados significativos, é sugerida a sua combinação com inibidores de MEK e PI3K (VOLPE et al, 2017).

Os inibidores de MEK cobimetinibe e trametinibe utilizados em combinação com inibidores de BRAF aumentam o tempo de sobrevida livre da doença e diminuem a incidência de toxicidade. A associação cobimetinibe e vemurafenibe é realizada em ciclos de 28 dias, na dose de 60 mg 1 vez ao dia durante 21 dias consecutivos, seguido por 7 dias de pausa. A dose do vemurafenibe é de 960 mg duas vezes ao dia, e cada ciclo de tratamento possui a duração de 28 dias, sem pausa no tratamento (ATKINSON, 2017).

O trametinibe é um inibidor seletivo e reversível da ativação de sinais extracelulares regulados por proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAP) MEK1 e MEK2. As proteínas MEK são reguladoras do sinal extracelular associado a via ERK que promove proliferação celular. As mutações BRAFV600E levam a ativação constitutiva da via BRAF, incluindo MEK1 e MEK2. O trametinibe é indicado no tratamento do melanoma metastático irressecável com mutação BRAFV600E na forma de monoterapia ou associado ao dabrafenibe, um inibidor de RAF quinase ATP competitivo e seletivo para as mutações BRAFV660E, BRAFV600K e BRAFV600D (LONG et al, 2017).

A dose recomendada em monoterapia é de 2 mg uma vez por dia, ou em associação com dabrafenibe (este na dose de 150 mg duas vezes ao dia). Recomenda-se que os pacientes continuem o tratamento com trametinibe até que não tenham mais benefício com o tratamento ou até o desenvolvimento de toxicidade inaceitável (DHILLON, 2016).

As reações adversas pelo uso de trametinibe e dabrafenibe são o surgimento de carcinoma cutâneo de células escamosas, queratoacantoma, melanoma primário de novo, hemorragias, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, disfunção ventricular

esquerda, febre, hipertensão, insuficiência visual, insuficiência renal, pancreatite, erupção cutânea, trombose venosa profunda, tromboembolia pulmonar e doença pulmonar intersticial (LONG et al, 2017). Interações medicamentosas podem ocorrer com o uso de medicamentos inibidores da glicoproteína-P como verapamil, ciclosporina, ritonavir, quinidina e itraconazol (DHILLON, 2016).

O cobimetinibe é um inibidor seletivo de MEK, indicado em associação com o vemurafenibe para o tratamento do melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAFV600E. A dose recomendada é de 60 mg uma vez ao dia durante 21 dias consecutivos, seguidos por uma pausa de 7 dias. O tratamento deve prosseguir até que o paciente não apresente sinais de eficácia do tratamento ou surgimento de efeitos colaterais insuportáveis (EAGLES, JIMERO, 2016).

As reações adversas incluem anemia, visão turva, descolamento da retina, diarreia, febre, calafrios, desidratação, carcinoma basocelular, fotossensibilidade, erupção cutânea e hipertensão. Interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos inibidores da enzima CYP3A4 (itraconazol, claritromicina, ritonavir) ou fármacos indutores da enzima indutora CYP3A4 (fenitoína, carbamazepina, rifampicina), alterando a concentração plasmática de cobimetinibe (SIGNORELLI, SHAH, 2017).

Aproximadamente 50% dos pacientes desenvolvem resistência e progressão do tumor no primeiro ano do tratamento. A resistência é semelhante à observada na monoterapia com inibidores de BRAF (CARLINO et al, 2015). A combinação de inibidores de BRAF e MEK tornou-se uma opção terapêutica no tratamento de pacientes com melanoma metastático com mutação BRAFV600E, levando a maior taxa de resposta ao tratamento e tempo de sobrevida (SIMEONE et al, 2017).

### Inibidores de c-KIT

O c-KIT é um receptor tirosino quinase para o fator de células tronco, e ativação leva a estimulação de vias mediadas pela MAPK, PIP3, AKT1 e via de sinalização JAK-STAT, levando a proliferação tumoral. Diferentes mutações foram descritas em tumores gastrintestinais, leucemia mielóide aguda e melanoma (ABBASPOUR et al, 2016). O nilotinibe é um inibidor da via tirosino quinase de segunda geração utilizado no tratamento de pacientes adultos com leucemia mielóide crônica cromossomo Philadelphia positivo em fase crônica ou em fase acelerada após falha ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe, e em pacientes com melanoma metastático portadores de mutação em c-KIT, ou que são resistentes ou intolerantes a outros inibidores da via tirosina quinase (CHO et al, 2012; LI et al, 2017)).

### Inibidores de angiogênese

O melanoma metastático possui a capacidade de produzir diferentes fatores angiogênicos como o vascular endotelial growth factor (VEGF) e o fibroblast growth factor (FGF). O vatalanib, axitinib e dovitinib são inibidores de angiogênese que isoladamente não apresentam benefício significativo, mas a sua combinação com quimioterápicos e imunoterápicos tem apresentado melhores resultados (COOK et al, 2010; ALGAZI et al, 2015; LANGDON et al, 2015).

### Indutores da apoptose

Uma vez que alguns melanomas superexpressam proteínas anti-apoptóticas que induzem quimio-resistência como BCL-S, BCL-XL e MCL-1, o oblimersen (inibidor de BCL-2) em pacientes com melanoma avançado tem sido utilizado (STESSL et al, 2009). O oblimersen é capaz de promover o aumento da sobrevida global de pacientes com níveis séricos normais de lactato desidrogenase (LDH) (AGARWALA et al, 2009), mas a sua combinação com a dacarbazina não apresentou melhorou significativamente na sobrevida

global ou sobrevida livre de progressão da doença em pacientes com melanoma avançado e níveis baixos de LDH (BEDIAKIAN et al, 2014).

## CONCLUSÃO

O melanoma cutâneo é um câncer de pele extremamente agressivo que detectado em estágios iniciais, apresenta bom prognóstico. Apesar dos resultados obtidos com a monoterapia ou terapia combinada, a maioria dos tumores apresentam resistência intrínseca ou adquirida ao tratamento. Assim, é fundamental o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas no tratamento do melanoma cutâneo e metastático.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, Q. et al. Melanoma recognition framework based on expert definition of ABCD for dermoscopic images. *Skin Res Technol.* v. 19, n.1, p. e93-e102, 2013.
- ABBASPOUR BM, et al. Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells. *Drug Des Devel Ther.* v. 1, n. 10, p. 2443-2459, 2016.
- ABDEL-RAHMAN, O. Clinical correlates and prognostic value of diferente metastatic sites in patients with malignant melanoma of the skin; a SEER database analysis. *J Dermatolog Treat.* v. 26, p. 1-25, 2017.
- AGARWALA, S.S. et al. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *Eur J Cancer.* v. 45, n. 10, p. 1807-1814, 2009.
- ALGAZI AP, et al. The combination of axitinib followed by paclitaxel/carboplatin yields extended survival in advanced BRAF wild-type melanoma: results of a clinical/correlative prospective phase II clinical trial. *Br J Cancer.* v. 112, n. 8, p. 1326-1331, 2015.
- ALRWAS, A. et al. Phase I trial of biochemotherapy with cisplatin, temozolomide, and dose escalation of nab-paclitaxel combined with interleukin-2 and interferon- $\alpha$  in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* v. 24, n. 4, p. 342-348, 2014.
- AMANN, V.C. et al. Developments in targeted therapy in melanoma. *Eur J Surg Oncol.* v. 43, n. 3, p. 581-593, 2017.
- AMARAL, T. et al. The mitogen-activated protein kinase pathway in melanoma part I- Activation and primary resistance mechanisms to BRAF inhibition. *Eur J Cancer.* v. 73, p. 85-92, 2017.
- ASCIERTO PA, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Trans Med.* v. 10, p. 1-9, 2012.
- ATKINSON V. Recent advances in malignant melanoma. *Intern Med.* v. 47, n. 10, p. 1114-1121, 2017.
- BANZI, M. et al. Dabrafenib: a new opportunity for the treatment of BRAF V600-positive melanoma. *Oncotargets Therapy.* v. 9, p. 2725-2733, 2016.
- BEDIKIAN A.Y. et al. Dacarbazine with or without oblimersen (a Bcl-2 antisense oligonucleotide) in chemotherapy-naive Patients with advanced melamona and low-normal serum lactate dehydrogenase: "The AGENDA trail". *Melanoma Res.* 2014; v. 24, n. 3, p. 237-243.

- BENTKE, A. et al. Tanespimycin and tipifarnib exhibit synergism in inducing apoptosis in melanoma cell lines from later stages of tumor progression. *Cancer Invest.* v. 31, n. 8, p. 545-549, 2013.
- CAMPAGNARI, M. et al. Dermal substitutes use in reconstructive surgery for skin tumors: A single-center experience. *Int J Surg Oncol.* 2017:9805980. doi: 10.1155/2017/9805980, 2017.
- CANUETO, J.; ROMAN-CURTO, C. Novel additions to the AJCC's new staging systems for skin cancer. *Actas Dermosifiliogr.* pii: S0001-7310(17)30319-8, 2017.
- CARLINO, M.S. et al. Targeting oncogenic BRAF an aberrant MAPK activation in the treatment of cutaneous melanoma. *Hematology.* v. 3, p. 85-398, 2015.
- CHAMPIAT, S. et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer.* v. 23, n. 8, p. 1920-1928, 2017.
- CHAPMAN, P.B. et al. Vemurafenib in Patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* v. 28, n. 10, p. 2581-2587, 2017.
- CHO, J.H. et al. Nilotinib in Patients with metastatic melanoma harboring KIT gene aberration. *Invest New Drugs.* v. 30, n. 5, p. 2008-2014, 2012.
- COOK, N. et al. A phase 2 study of vatalanib in metastatic melanoma Patients. *Eur J Cancer.* v. 46, n. 15, p. 2671-2673, 2010.
- DAUD, A.; TSAI, K. Management of treatment-related adverse events with agentes targeting the MAPK pathway in Patients with metastatic melanoma. *Oncologist.* v. 22, n. 7, p. 823-833, 2017.
- DHILLON S. Dabrafenib plus trametinib: a review in advanced melanoma with a BRAF (V600) mutation. *Target Oncol.* v. 11, n. 3, p. 417-428, 2016.
- DORDEVIC, B.Z. et al. Dermoscopy of nodular melanoma: review of the literature and report of 3 cases. *Acta Dermatovenerol Croat.* v. 24, n. 3, p. 203-208, 2016.
- DURHAM, A.B. et al. The natural history of thin melanoma and the utility of sentinela lymph node biopsy. *J Surg Oncol.* doi: 10.1002/jso.24765, 2017.
- EAGLES JR, JIMERO A. Cobimetinib: inhibiting MEK1/2 in BRAF V600-mutant melanoma. *Drugs Today (Barc).* 52(11): 593-605, 2016.
- ELMORE, J.G. et al. Pathologists diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *BMJ.* v. 357, p. j2813, 2017.
- ESPENEL, S. et al. Melanoma: Last call for radiotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* v. 110, p. 13-19, 2017.
- FRAUCHIGER, A.L. et al. Prognostic relevance of lactate dehydrogenase and serum S100 levels in stage IV melanoma with known BRAF mutation status. *Br J Dermatol.* v. 174, n. 4, p. 823-830, 2016.
- GARBE, C. et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* v. 46, n.2, p. 270-283, 2010.
- GE, L. et al. Breslow thicness measurements of melanomas around American Joint Committe on Cancer staging cutt-off points: imprecision and terminal digit bias have importante implications for staging and patiente management. *Ann Surg Oncol.* v. 23, n.8, p. 2658-2663, 2016.



- HENNERSEY, R.C. et al. Ultraviolet radiation accelerates NRas-mutant melanomagenesis: A cooperative effect blocked by sunscreen. *Pigment Cell Melanoma Res.* v. 30, n. 5, p. 477-487, 2017.
- HEPPT, M.V. et al. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC Cancer.* v. 17, n. 1, p. 536, doi:10.1186/s12885-017-3529-5, 2017.
- HERTZMAN, J.C.; EGYHAZI, B.S. BRAF inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol Ther.* v. 142, n. 2, p. 176-182, 2014.
- JACQUIN-PORRETAZ, C. et al. Comité de suivi des effets secondaires des immunothérapies anti-cancéreuses (CSESIAC). *Presse Med.* pii: S0755-4982(17)30271-3. doi: 10.1016/j.lpm.2017.05.032, 2017.
- KANG, D. et al. Down-regulation of TGF-beta expression sensitizes the resistance of hepatocellular carcinoma cells to sorafenib. *Yonsei Med J.* v. 58, n.5, p. 899-909, 2017.
- KATO, S. et al. Hyper-progressors after immunotherapy: Analysis of genomic alteration associated with accelerated growth rate. *Clin Cancer Res.* v. 23, n. 15, p. 4242-4250, 2017.
- KURT, J. et al. Surveillance strategies in the follow-up of melanoma patients: too much or not enough? *J Surg Res.* v. 214, p. 32-37, 2017.
- LANGDON CG, et al. The broad-spectrum receptor tyrosine kinase inhibitor dovitinib supresses growth of BRAF-mutant melanoma cells in combination with other signaling pathway inhibitors. *Pigment Cell Melanoma Res.* v. 28, n. 4. p. 417-430, 2015.
- LAURENCE SK, et al. The metabolic drug-drug interaction profile of dabrafenib: in vitro investigations and quantitative extrapolation of the p450-mediated DDI risk. *Drug Metab Dispos.* v. 42, n.7, p. 1180-1190, 2014.
- LI, N. et al. Cost effectiveness of imatinib, dasatinib, and nilotinib as first-line treatment for chronic-phase chronic myeloid leucemia in China. *Clin Drug Investig.* doi: 10.1007/s40261-017-0587-z, 2017.
- LI, X. et al. Comparative efficacy and safety of imune checkpoint inhibitor-related therapies for advanced melamona: a Bayesian network analysis. *Oncotarget.* doi: 10.18632/oncotarget.18906, 2017.
- LITO, P.; ROSEN, N.; SOLIT, D.B. Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. *Nat Med.* v. 19, n. 11, p. 1401-1409, 2013.
- LIU, J. et al. Trageting the PD-L1/DNMT1 axis in acquired resistance to sorafenib in human hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* v. 38, n.2, p. 899-907, 2017.
- LONG, G.V. et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol.* doi: 10.1200/JCO.2017.74.1025, 2017.
- MANDAL, R.; BECKER.; STREBHARDT, K. Stamping out RAF and MEK1/2 to inhibit the ERK1/2 pathway: an emerging threat to anticâncer therapy. *Oncogene.* v. 35, n. 20, p. 2547-2561, 2016.
- MANDALA, M.; MERELLI, B.; MASSI, D. NRAS in melanoma: targeting the undruggable target. *Crit Rev Oncol Hematol.* v. 92, n. 2, p. 107-122, 2014.
- MANGAS, C. et al. Genetic susceptibility to cutaneous melanoma in Southern Switzerland role of CDKN2A, MC1R and MITF. *Br J Dermatol.* v. 175, n. 5, p. 1030-1037, 2016.

- MARZUKA, A. et al. Melanoma treatments: Advances and mechanisms. *J Cell Physiol.* v. 230, n. 11, p. 2626-2633, 2015.
- MELAMED, R.D. et al. Genomic characterization of dysplastic nevi unveils implications for diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol.* v. 137, n. 4, p. 905-909, 2017.
- MOREIRA, R.B.; SCHMERLING, R.A.; BUZAID, A.C. Algoritmo de manejo do melanoma cutâneo metastático. *Soc Bras Oncol.* v. 10, n. 37, p. 108-115, 2014.
- NIESSER, H. et al. The farnesyl transferase inhibitor lonafarnib inhibits mTOR signaling and enforces sorafenib-induced apoptosis in melanoma cells. *J Invest Dermatol.* v. 131, n. 2, p. 468-479.
- NIKOLAOU, V.; STRATIGOS, A.J. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol.* v. 170, n. 1, p. 11-19, 2014.
- OTT, P.A. et al. Oblimersen in combination with temozolomide and albumin-bound paclitaxel in Patients with advanced melanoma: a phase I trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* v. 71, n. 1, p. 183-191, 2013.
- RASTRELLI, M. et al. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo.* v. 28, n. 6, p. 1005-1011, 2014.
- ROSKOSKI, R.J. A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors. *Pharmacol Res.* v. 100, p. 1-23, 2015.
- SCHREUER M, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated Patients with advanced BRAF<sup>V600</sup>-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* v. 18, n. 4, p. 464-472, 2017.
- SEKULIC, A. et al. Melanoma Study Group of Mayo Clinic Cancer Center. *Mayo Clin Proc.* v. 83, n. 7, p. 825-846, 2008.
- SIGNORELLI, J.; SHAH, G.A. Cobimetinib. *Ann Pharmacother.* v. 51, n. 2, p. 146-153, 2017.
- SIMEONE, E. et al. Combination treatment of patients with BRAF-mutant melanoma: A new standard of care. *Biodrugs.* v. 31, n. 1, p. 51-61, 2017.
- SMALLEY, K.S.; EISEN, T.G. Farnesyl transferase inhibitor SCH66336 is cytostatic, pro-apoptotic and enhances chemosensitivity to cisplatin in melanoma cells. *Int J Cancer.* v. 105, n. 2, p. 165-175, 2003.
- STESSL M, et al. A proteomic study reveals unspecific apoptosis induction and reduction of glycolytic enzymes by the phosphorothioate antisense oligonucleotide oblimersen in human melanoma cells. *J Proteomics.* v. 72, n. 6, p. 1019-1030, 2009.
- TANG, N.; RATNER, D. Managing cutaneous side effects from targeted molecular inhibitors for melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg.* v. 42, Suppl 1, p. S40-S48, 2016.
- THOMPSON, J.A. Major changes in systemic therapy for advanced melanoma. *J Natl Compr Canc Netw.* v. 14, n. 5, p. 638-640, 2016.
- VENUR, V.A. et al. Changing treatment paradigms for brain metastases from melanoma-part 1: Diagnosis, prognosis, symptom control, and local treatment. *Oncology.* v. 31, n. 8, p. Pii.223907, 2017.
- VOGELSANG, M.; WILSON, M.; KIRCHHOFF, T. Germline determinants of clinical outcome of cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* v. 29, n. 1, p. 15-26, 2016.
- VOLPE, V.O. et al. The new paradigm of systemic therapies for metastatic melanoma. *J AM Acad Dermatol.* v. 77, n. 2, p. 356-368, 2017.

WATT, A.J.; KOTSIS, S.V.; CHUNG, K.C: Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* v. 113, n.7, p. 1968-1974, 2004.

WINDER, M.; VIROS, A. Mechanisms of drug resistance in melanoma. *Handb Exp Pharmacol.* doi: 10.1007/166-2017-17, 2017.

YAMAN, B.; AKALIN, T.; KANDILOGLU, G. Clinicopathological characteristics and mutation profiling in primary cutaneous melanomas. *Am J Dermatopathol.* v. 37, n.5, p. 389-397, 2015.

YELAMOS, O. et al. Morphologic clues and utility of fluorescence in situ hybridization for the diagnosis of nevoid melanoma. *J Cutan Pathol.* v. 42, n. 11, p. 796-806, 2015.

YOUNG, G.J. et al. Management of intracranial melanomas in the era of precision medicine. *Oncotarget.* doi: 10.18632/oncotarget.19223, 2017.

ZHANG, T. et al. The genomic landscape of cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* v. 29, n. 3, p. 266-283, 2016.