



B1

ISSN: 2595-1661

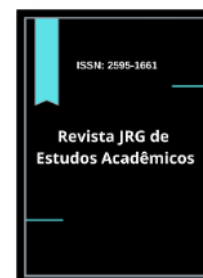
ARTIGO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://portaldeperiodicos.capes.gov.br)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



Impacto da imunoterapia no tratamento do melanoma: uma revisão de escopo

Impact of immunotherapy on melanoma treatment: a scoping review

DOI: 10.55892/jrg.v8i18.2083

ARK: 57118/JRG.v8i18.2083

Recebido: 13/05/2025 | Aceito: 10/06/2025 | Publicado on-line: 11/06/2025

Antonio Francisco de Lima Filho¹

<https://orcid.org/0009-0001-3092-1295>

<http://lattes.cnpq.br/7287150116566276>

Universidade Tiradentes, UNIT, Brasil.

E-mail: antoniolima22.tony@gmail.com

Roberto Queiroz Gurgel²

<https://orcid.org/0009-0003-1929-6702>

<http://lattes.cnpq.br/4150380771772934>

Universidade Tiradentes, UNIT, Brasil.

E-mail: drrobertogurgel@hotmail.com

Sylvia Pereira Gurgel³

<https://orcid.org/0000-0003-0309-7875>

<http://lattes.cnpq.br/4104100258435401>

Universidade Tiradentes, UNIT, Brasil.

E-mail: sylvia.gurgel1@gmail.com

Paloma Horrana Almeida Silva⁴

<https://orcid.org/0009-0008-6272-2531>

<http://lattes.cnpq.br/7287150116566276>

Universidade Tiradentes, UNIT, Brasil.

E-mail: crisleneluz@gmail.com

Morganna Thinesca Almeida Silva⁵

<https://orcid.org/0000-0002-8508-1051>

<http://lattes.cnpq.br/1370186142096453>

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMS, Brasil.

E-mail: morganna.thinesca@faifaculdade.com.br



Resumo

Contexto: O melanoma apresenta baixa incidência em comparação com outras neoplasias, mas é responsável por cerca de 80% dos óbitos relacionados aos cânceres de pele, devido ao seu rápido processo metastático e elevada letalidade. Nos últimos anos, terapias imunoterápicas têm revolucionado o tratamento do melanoma, destacando-se especialmente as abordagens combinadas com

¹ Graduanda, do sexto ano, em Medicina, pela Universidade Tiradentes (UNIT-SE).

² Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe (1984), especialização em Oncologia Cirúrgica pelo Instituto Nacional de Câncer (1988), especialização em Cirurgia Geral pelo Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (1986) e residência-medicapelo Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (1986).

³ Médica graduada pela Universidade Tiradentes - Aracaju/SE, ano 2015/2. Especialista em Cirurgia Geral, pelo Hospital de Urgências de Sergipe - HUSE, ano 2018. Especialista em Cirurgia do Aparelho Digestivo, pela Gastromed - Instituto Zilberstein, em 2022. Mestre em Ciências Médicas pela Faculdade São Leopoldo Mandic.

⁴ Graduanda, do sexto ano, em Medicina, pela Universidade Tiradentes (UNIT-SE).

⁵ Doutorado em andamento em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMS, Brasil.

quimioterapia e radioterapia. **Objetivo:** Avaliar o impacto e a eficácia da imunoterapia no tratamento do melanoma, por meio da análise de ensaios clínicos, testes medicamentosos e revisões recentes. **Métodos:** Estudo qualitativo, do tipo revisão de escopo, conduzido conforme a diretriz PRISMA-ScR. A busca foi realizada na base de dados PubMed, utilizando critérios de elegibilidade que incluíram artigos publicados em inglês, entre 2019 e 2024, relacionados especificamente à imunoterapia aplicada ao melanoma. **Resultados:** Foram identificados 89 artigos. Diversas estratégias terapêuticas foram abordadas, incluindo combinações entre imunoterapia, terapias-alvo, radioterapia e linfócitos infiltrantes de tumor (TILs), além de tecnologias emergentes como o scRNA-seq e o uso combinado de anti-PD-1 e anti-LAG-3. Esses métodos mostraram resultados promissores, com mudanças significativas no prognóstico dos pacientes, embora ainda existam desafios a serem superados. **Conclusão:** Evidências crescentes apontam para o grande potencial da imunoterapia no tratamento do melanoma. Contudo, efeitos adversos de grau 3–4 observados em parte dos pacientes indicam que são necessários novos avanços para melhorar a segurança e a eficácia dessas abordagens.

Palavras-chave: Neoplasias; Melanoma; Imunoterapia; Revisão de Escopo.

Abstract

Context: Melanoma has a relatively low incidence compared to other neoplasms but accounts for approximately 80% of skin cancer-related deaths due to its rapid metastatic progression and high lethality. In recent years, immunotherapy has revolutionized melanoma treatment, especially when combined with chemotherapy and radiotherapy. **Objective:** To evaluate the impact and efficacy of immunotherapy in the treatment of melanoma through the analysis of clinical trials, drug testing, and recent reviews. **Methods:** This is a qualitative study in the form of a scoping review, conducted in accordance with the PRISMA-ScR guideline. The literature search was performed in the PubMed database using eligibility criteria that included articles published in English between 2019 and 2024, specifically related to immunotherapy applied to melanoma. **Results:** A total of 89 articles were identified. Various therapeutic strategies were addressed, including combinations of immunotherapy with targeted therapies, radiotherapy, and tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), as well as emerging technologies such as scRNA-seq and the combined use of anti-PD-1 and anti-LAG-3. These approaches showed promising results with significant changes in patient prognosis, although challenges still remain. **Conclusion:** Growing evidence points to the great potential of immunotherapy in melanoma treatment. However, grade 3–4 adverse effects observed in some patients indicate that further advances are needed to improve the safety and efficacy of these approaches.

Keywords: Neoplasms; Melanoma; Immunotherapy; Scoping Review.

Introdução

As neoplasias malignas de pele englobam diferentes tipos, e o melanoma representa cerca de 4% dos diagnósticos. Apesar de sua menor incidência, ele se destaca pela elevada letalidade, sendo responsável por aproximadamente 80% dos óbitos relacionados às neoplasias cutâneas (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023). Isso se deve ao comportamento biológico agressivo do tumor, caracterizado por rápida disseminação e alta taxa de metástases, especialmente nos estágios III e IV, que apresentam prognósticos bastante desfavoráveis (SIEGEL et al., 2022).

Historicamente, os tratamentos disponíveis baseavam-se em protocolos quimioterápicos e radioterápicos, com resultados limitados: apenas 20% dos pacientes em estágio IV apresentavam sobrevida de cinco anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021). No entanto, esse cenário começou a mudar com a introdução e o aprimoramento das imunoterapias. Estudos recentes destacam três principais eixos terapêuticos: (1) a superioridade das combinações de imunoterápicos (ROBERT et al., 2023); (2) o papel dos biomarcadores, como a carga mutacional tumoral (HELLMANN et al., 2022); e (3) os desafios associados aos efeitos colaterais, incluindo toxicidade de grau 3–4 em cerca de 30% dos casos (SHARMA et al., 2023). Esses dados reforçam a importância do avanço científico na busca por terapias mais eficazes e com menor toxicidade. A justificativa desta pesquisa reside no potencial transformador da imunoterapia, que tem proporcionado respostas duradouras e remissões mesmo em pacientes com melanoma avançado e refratários a tratamentos anteriores. Antes da imunoterapia, a sobrevida média era de 6 a 9 meses; atualmente, há pacientes que sobrevivem por anos (LARKIN et al., 2019; WOLCHOK et al., 2022). Entre os avanços recentes, destaca-se a aprovação da combinação de relatlimabe (anti-LAG-3) com nivolumabe (anti-PD-1), que em 2022 demonstrou taxa de resposta de 43% mesmo em pacientes refratários (TAWBI et al., 2022). Diante desse panorama, esta revisão de escopo tem por objetivo investigar de que maneira a imunoterapia impactou o manejo do melanoma nos últimos anos, considerando sua eficácia clínica, mecanismos inovadores e limitações ainda existentes.

Método

Trata-se de uma revisão de escopo desenvolvida conforme a metodologia PRISMA-ScR. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores "Immunotherapy" AND "Melanoma", conforme os termos do DeCS/MESH, aplicando o operador booleano AND. Foram considerados artigos publicados entre janeiro de 2020 e dezembro de 2024.

Foram identificados 89 estudos, dos quais 30 atenderam aos critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões e estudos de coorte prospectivos. Também foram utilizados critérios de exclusão, entre eles: resumos com pouca riqueza de informações, ou que não expressavam com clareza a proposta do artigo, ou ainda temas muito específicos com pouca relevância na construção do artigo. Destes, 72% abordavam inibidores de checkpoint imunológico e 28% tratavam de terapias celulares. A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa, com base nos objetivos da pesquisa, caracterizando as variáveis avaliadas e os métodos adotados nos estudos incluídos. As informações estão organizadas em um quadro apresentado nos resultados, com o intuito de responder à pergunta de pesquisa e alcançar os objetivos propostos.

Resultados e Discussões

TABELA 1: Análise de Artigos Científicos sobre Imunoterapia em Melanoma

	Título Original / Título em Português	Desenho do Estudo / Metodologia	Objetivo	Ano de Publicação	Tipo de Imunoterapia	Tipo de Revisão	Conclusão
1.	Induction of Progenitor Exhausted... / Indução de células T CD8+ residentes em melanoma	Pesquisa original com modelo murino / Experimental, translacional	Testar porinas como adjuvante vacinal para induzir células T CD8+ residentes na imunoterapia anti-PD1 em melanoma	2020	Anti-PD-1	Não se aplica (estudo original)	A imunização com porinas tem um alto potencial de resposta ao bloqueio de checkpoint, estas auxiliam na eficácia do Anti PD-1 e supera resistências primárias à imunoterapia.
2.	Neoadjuvant immunotherapy for melanoma / Imunoterapia neoadjuvante para melanoma	Revisão narrativa / Qualitativa	Revisar evidências do uso de imunoterapia neoadjuvante no melanoma ressecável	2020	Checkpoint blockade (anti-CTLA4, anti-PD1)	Narrativa	A imunoterapia neoadjuvante mostrou-se promissora no tratamento do melanoma em estágio 3. Entretanto, ainda se fazem necessários ensaios clínicos randomizados que validem a estratégia em larga escala.
3.	The potential of BRAF-targeted therapy combined with immunotherapy in melanoma / Potencial da terapia BRAF combinada com imunoterapia no melanoma	Revisão narrativa / Qualitativa	Analisar combinação de terapia-alvo BRAF com imunoterapia no melanoma	2020	Anti-PD1/PDL1	Narrativa	A combinação terapêutica de BRAF com imunoterapia se apresenta promissora. Mas faz-se necessário ensaios clínicos randomizados, para melhorar a sequência e do tempo de administração, buscando redução da toxicidade.

4.	Neoadjuvant Immunotherapy for Locally Advanced Melanoma / Imunoterapia neoadjuvante para melanoma localmente avançado	Revisão de opinião - narrativa / Qualitativa	Explorar resultados de ensaios clínicos e estratégias de imunoterapia antes da cirurgia em melanoma estágio III	2020	Checkpoint inhibitors (nivolumabe, ipilimumabe, pembrolizumabe)	Narrativa / opinião	A imunoterapia neoadjuvante apresentou alto potencial em alterar prognósticos de melanomas no estágio 3, porém ainda existe a necessidade de ensaios clínicos randomizados.
5.	Adjuvant immunotherapy recommendations for stage III melanoma / Recomendações sobre imunoterapia adjuvante para melanoma estágio III	Estudo qualitativo / Entrevistas com profissionais	Explorar fatores que influenciam recomendações clínicas sobre imunoterapia adjuvante	2021	Anti-PD-1 (nivolumabe, pembrolizumabe)	Não se aplica	O estudo utiliza-se da multifatorialidade da imunoterapia de melanomas em estágio III, destacando a necessidade de diretrizes mais claras e a importância da comunicação médico paciente.
6.	Single cell RNA-sequencing in uveal melanoma / Sequenciamento de RNA de célula única no melanoma uveal	Mini revisão / Qualitativa	Analisar o papel do scRNA-seq no entendimento da heterogeneidade e microambiente tumoral no melanoma uveal	2024	Checkpoint inhibitors (explorado como aplicação futura)	Narrativa	Diante dos desafios na terapêutica do Melanoma Uveal, a análise unicelular (scRNA-seq) se mostra essencial para explorar a heterogeneidade de tumoral e guiar a formulação de novas estratégias imunoterápicas
7.	Advancing immunotherapy for melanoma / Avanços na imunoterapia para melanoma	Mini revisão / Qualitativa	Explorar o uso de tecnologias de célula única na predição de resposta à imunoterapia no melanoma	2024	Inibidores de checkpoint imune	Narrativa	A análise unicelular (scRNA-seq) tem se demonstrado promissora na identificação de biomarcadores preditivos e na

							compreensão da resistência imunoterápica.
8.	Advances in immunotherapy for mucosal melanoma / Avanços na imunoterapia para melanoma mucoso	Revisão / Qualitativa	Revisar os avanços na imunoterapia para melanoma mucoso, incluindo terapias combinadas	2024	Anti-PD-1, anti-CTLA-4, ACT	Narrativa	A associação de imunoterapia, ACT e terapia antiangiogênica, são promissoras no tratamento e na alteração do curso do melanoma mucoso.
9.	High-Dimensional Single-Cell Transcriptomics in Melanoma / Transcriptômica unicelular de alta dimensão no melanoma	Revisão / Qualitativa	Discutir tecnologias de célula única e suas aplicações no entendimento da resposta imune no melanoma	2021	Checkpoint inhibitors (CTLA-4, PD-1, PD-L1)	Narrativa	A transcriptase unicelular mostrou impacto na compreensão da biologia tumoral e do microambiente imune, o que pode possibilitar a personalização da imunoterapia para o melanoma.
10.	Innate Immune Cells in Melanoma / Células da imunidade inata no melanoma	Revisão / Qualitativa	Revisar o papel das células imunes inatas na imunoterapia do melanoma	2024	Inibidores de checkpoint imune	Narrativa	As células da imunidade inata são componentes críticos no tratamento do melanoma, elas influenciam na eficácia ou falha do tratamento, na progressão tumoral e formação de metástase.
11.	Stromal Factors as a Target for Immunotherapy / Fatores estromais como alvo da imunoterapia	Revisão / Qualitativa	Analisar o papel dos fatores estromais na resposta à imunoterapia em	2022	Anti-PD-1, Anti-CTLA-4	Narrativa	A intervenção nos fatores estromais podem reverter resistências tumorais à imunoterapia, reduzir

			cânceres de pele				adversidades e otimizar biomarcadores
12	Shaping the Future of Immunotherapy Targets / Futuro da imunoterapia e biomarcadores	Revisão / Qualitativa	Revisar biomarcadores de resposta à imunoterapia em melanoma e cânceres cutâneos	2023	Anti-PD-1, Anti-CTLA-4	Narrativa	Apesar dos avanços da imunoterapia no melanoma, muitos pacientes ainda apresentam resistência primária ou adquirida. Assim, o desafio atual está em entender os mecanismos dessa resistência, identificar marcadores eficazes e integrar novas vias sinérgicas.
13	Inhibition of TCA cycle improves anti-PD-1 efficacy / Inibição do ciclo de Krebs melhora eficácia anti-PD-1	Estudo experimental / translacional / Experimental com validação clínica	Demonstrar que a inibição do ciclo de Krebs melhora resposta à anti-PD-1 via ATF3	2023	Anti-PD-1	Não se aplica	O bloqueio seletivo do metabolismo mitocondrial, via inibição do TCA pode ser uma prática inovadora para reverter a resistência à imunoterapia anti-PD-1 em melanoma.
14	Phenotype Switching and the Melanoma Microenvironment / Troca fenotípica e microambiente no melanoma	Revisão / Qualitativa	Discutir a plasticidade fenotípica e a resistência à imunoterapia em melanoma	2023	Checkpoint inhibitors	Narrativa	A mudança fenotípica adaptativa em melanoma é um dos principais obstáculos ao tratamento eficaz. Estratégias futuras devem considerar a heterogeneidade de fenotípica e espacial, talvez com uso de single-cell

							multi-omics e abordagens direcionadas ao estado celular.
15	Enhancing immunotherapy response in melanoma / Potencializando a resposta à imunoterapia no melanoma	Revisão / Qualitativa	Analisar o papel das células MDSCs na resistência à imunoterapia em melanoma	2023	Checkpoint inhibitors	Narrativa	MDSCs são peças-chave na evasão tumoral e seu bloqueio pode restaurar a efetividade da imunoterapia. No entanto, ainda existem desafios a serem superados como a sobreposição fenotípica entre MDSCs e monócitos/neutrófilos normais.
16	Cell Immunotherapy against Melanoma / Imunoterapia Celular contra Melanoma	Revisão de ensaios clínicos / Qualitativa	Revisar os principais ensaios clínicos com imunoterapia celular em melanoma	2023	TIL, NK, Células dendríticas, CAR-T	Narrativa	A imunoterapia celular para melanoma apresenta resultados encorajadores, especialmente com TILs (linfócitos infiltrantes de tumor), TCR-T e vacinas de DCs, maximizando o potencial da imunoterapia e com baixo risco de toxicidade.
17	Chemokines and Cytokines in Immunotherapy of Melanoma / Quimiocinas e Citocinas na Imunoterapia do Melanoma	Revisão / Qualitativa	Analisar quimiocinas e citocinas como biomarcadores e alvos terapêuticos	2024	Anti-PD1, anti-CTLA4 + citocinas (IL-6, IL-15)	Narrativa	As quimiocinas e citocinas são reguladores chave da resposta imune antitumoral, com potencial para reverter resistência a ICIs (immune checkpoint inhibitors) e ampliar a resposta imune

							em pacientes com pouca adesão.
18	SITC Clinical Practice Guideline on Immunotherapy / Diretrizes da SITC sobre Imunoterapia para Melanoma	Diretriz prática / Revisão com consenso Delphi	Estabelecer diretrizes baseadas em evidência para uso de imunoterapia no melanoma	2023	Anti-PD1, anti-CTLA4, anti-LAG3, TILs, viroterapia	Guias de prática clínica (revisão estrutura da)	A SITC reforça sobre o papel da imunoterapia como um pilar no tratamento do melanoma, com boas evidências, e possibilidade de combinações em diferentes cenários.
19	Combination of Immunotherapy and Other Targeted in advanced cutaneous melanoma Therapies / Combinação de Imunoterapia com Outras Terapias-Alvo	Revisão / Qualitativa	Explorar combinações e sequenciamento de terapias-alvo e ICIs (immune checkpoint inhibitors)	2022	Anti-PD1, anti-CTLA4, BRAF inhibitors	Narrativa	A associação de terapias-alvo com agentes imunomoduladores e radioterapia, mostram-se promissoras, para casos refratários e com metástases cerebrais.
20	Immunotherapy and Delivery Systems for Melanoma / Imunoterapia e Sistemas de Liberação no Melanoma	Revisão / Qualitativa	Revisar imunoterapias e sistemas de liberação, incluindo nanopartículas e vacinas	2024	Vacinas, nanopartículas, anti-PD1	Narrativa	Os sistemas de liberação inovadores representam o próximo passo na terapia de melanomas, permitindo melhor direcionamento ao tumor, redução dos efeitos colaterais sistêmicos e combinação segura de múltiplas estratégias imunológicas.

21	Soluble immune checkpoints as biomarkers / Checkpoints imunológicos solúveis como biomarcadores	Estudo observacional / Quantitativa (ELISA, FACS)	Investigar marcadores imunológicos solúveis associados à resistência a ICIs (immune checkpoint inhibitors)	2021	Anti-PD1, anti-CTLA4	Não se aplica	Monitorar marcadores imunológicos antes do início da terapia pode ajudar a prever a resposta ao tratamento com anti-PD1 isolado ou em combinação com anti-CTLA4. Mas ainda necessita-se estudos maiores para validá-los como ferramentas clínicas.
22	Tumor-infiltrating lymphocytes for melanoma immunotherapy / Linfócitos infiltrantes como terapia	Editorial e análise de ensaio clínico fase 3 / Quantitativa (comparação de eficácia)	Comparar TILs com ipilimumabe em estudo clínico randomizado	2023	TILs vs anti-CTLA4	Discussão editorial baseada em ensaio	A terapia com TILs (linfócitos infiltrantes de tumor) demonstra avanço concreto na imunoterapia personalizada com evidência de eficácia superior ao ipilimumabe em pacientes refratários.
23	Eosinophils and Melanoma / Eosinófilos e Melanoma	Revisão / Qualitativa	Investigar o papel dos eosinófilos como biomarcadores de resposta aos ICBs	2022	Anti-PD1, anti-CTLA4	Narrativa	Os eosinófilos desempenham um papel ativo e multifacetado no melanoma com influência direta na resposta imunoterapica na modulação do ambiente tumoral e uso de biomarcadores preditivos não invasivos.

24	Adjuvant Immunotherapy in Resectable Melanoma / Imunoterapia Adjuvante em Melanoma Ressecável	Estudo prospectivo de coorte / Quantitativa	Analisar papel da imunoterapia adjuvante no melanoma estágio IIB/C e III	2025	Anti-PD1, neoadjuvante	Não se aplica	A imunoterapia adjuvante em termos de RFS (sobrevida livre de recidiva) e DMFS (sobrevida livre de metástases à distância) apresentam inegáveis benefícios, mas mantendo cautela frente aos riscos de toxicidade a longo prazo.
25	A decade of checkpoint blockade / Uma década de bloqueio de checkpoint no melanoma	Revisão / Qualitativa	Revisar os mecanismos moleculares de sensibilidade e resistência à imunoterapia	2022	Anti-CTLA4, anti-PD1	Narrativa	A importância futura, no sucesso do tratamento de melanoma, de biomarcadores precisos, da compreensão do metabolismo tumoral e do uso racional de combinações com ICIs (immune checkpoint inhibitors). Além da integração de estratégias celulares e do uso expandido de neoadjuvância.
26	Tumor-intrinsic SIRPA Promotes Sensitivity to Checkpoint Inhibition / SIRPA intrínseco tumoral aumenta sensibilidade à imunoterapia	Estudo experimental translacional / Quantitativa, transcriptômica e proteômica integrativa	Avaliar o papel do gene SIRPA na resposta ao anti-PD1 em melanoma	2022	Anti-PD1	Não se aplica	O mesmo alvo molecular (SIRPα) pode ter efeitos opostos dependendo do tipo celular onde é expresso.

27	Timing of Adjuvant Immunotherapy in Stage III Melanoma / Tempo de início da imunoterapia adjuvante no melanoma estágio III	Coorte retrospectiva multicêntrica / Quantitativa (análise de sobrevivência)	Investigar se o tempo de início da imunoterapia adjuvante afeta a sobrevida livre de recorrência	2023	Anti-PD1 (monoterapia)	Não se aplica	O estudo evidencia que o início imediato da imunoterapia pode ser prejudicial ao tratamento, recomendando início após 6 semanas.
28	Immunotherapy in Metastatic Melanoma: Current and Future / Imunoterapia no melanoma metastático: atualidades e futuro	Revisão / Qualitativa	Revisar tratamentos imunoterápicos atuais e perspectivas futuras no melanoma metastático	2020	Anti-PD1, Anti-CTLA4, BRAF/MEK	Narrativa	Apesar da eficácia, nivolumabe, ipilimumabe e pembrolizuma, causam eventos adversos imunomediados. Futuras estratégias incluem anti-PD1 e terapias-alvo como inibidores de BRAF/MEK
29	Immunotherapy and Radiotherapy in Melanoma / Imunoterapia e radioterapia no melanoma	Revisão multidisciplinar / Qualitativa	Analisar interações entre radioterapia e imunoterapia no melanoma	2021	Anti-PD1, Anti-CTLA4	Narrativa	Demonstrara que as respostas à associação de radioterapia com imunoterapia, no tratamento melanoma, são bastante promissoras e possuem impacto positivo nos desfechos clínicos.
30	Normalization Cancer Immunotherapy / Imunoterapia de normalização no melanoma	Artigo de perspectiva conceitual / Discussão teórica	Apresentar o conceito de imunoterapia de normalização aplicada ao melanoma	2020	Anti-PD1, Anti-CTLA4, IL-2	Conceitual	Futuros ensaios clínicos devem concentrar os esforços em agentes terapêuticos que buscam restaurar uma resposta imunológica antitumoral já

							existente dentro do TME.
--	--	--	--	--	--	--	--------------------------

Discussão

A imunoterapia tem se consolidado como uma das principais estratégias terapêuticas no tratamento do melanoma, especialmente nos estágios avançados, proporcionando ganhos significativos em sobrevida e controle da doença. No entanto, sua eficácia ainda é limitada por fatores como a heterogeneidade tumoral, o microambiente imunológico e a variabilidade de resposta entre os diferentes subtipos histológicos, o que tem motivado diversos estudos na tentativa de compreender e superar tais obstáculos.

Estudos como o de Zhou et al. (2022) demonstraram que a expressão intrínseca do gene *SIRPA* nos tumores de melanoma está associada à maior sensibilidade ao bloqueio de PD-1, contrariando a concepção tradicional de que *SIRPA* atua exclusivamente como um fator imunossupressor em macrófagos. *SIRPA* é uma proteína de superfície celular que se liga à *CD47*, impedindo a destruição celular por macrófagos. Células tumorais podem explorar esse mecanismo para escapar da apoptose. A presença de *SIRPA* pode potencializar a resposta antitumoral mediada por linfócitos T CD8+ ativados, sendo sua expressão regulada pelo pseudogene *SIRPAP1*. Esses achados revelam que alvos imunológicos podem ter efeitos paradoxais, dependendo do tipo celular, reforçando a relevância da plasticidade tumoral como fator preditivo de resposta terapêutica.

Complementarmente, Sun et al. (2023) evidenciaram a importância da heterogeneidade tumoral ao desenvolverem modelos de organoides derivados de melanomas mucosos humanos (OMMs), que mostraram variação substancial na resposta ao tratamento dentro de um mesmo paciente. O receptor *NGFR* foi altamente expresso em organoides resistentes à terapia anti-PD-1, e a combinação com *anlotinibe* ou o silenciamento de *NGFR* restaurou parcialmente a atividade imune. Esses achados reforçam a noção de que a identidade molecular tumoral influencia diretamente a eficácia terapêutica.

Outros estudos, como o de Machiraju et al. (2021), identificaram biomarcadores solúveis circulantes — como *sLAG3* e *sPD1* — como preditores de resistência imunológica. Altos níveis de *sLAG3* indicaram menor resposta ao bloqueio de PD-1, enquanto *sPD1* foi associado a pior prognóstico em terapias combinadas. Tais dados indicam que tanto marcadores celulares quanto solúveis podem atuar como preditores confiáveis de resposta.

Já Mao et al. (2021) reforçam a resistência de subtipos como os melanomas acral e mucoso — mais prevalentes em populações asiáticas — à imunoterapia, em razão de menor carga mutacional e particularidades genéticas, como a baixa frequência de mutações em *BRAF*. Esse cenário evidencia a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas.

Do ponto de vista funcional, Huang e Zappasodi (2022) propõem o conceito de “imunoterapia de normalização”, enfatizando a restauração do equilíbrio imune no microambiente tumoral em detrimento da ativação imune indiscriminada. Robinson et al. (2022), por sua vez, apontam o papel do sistema imune inato — como os eosinófilos — na mediação da resposta antitumoral, observando que níveis séricos elevados de proteínas catiônicas eosinofílicas correlacionam-se com sobrevida prolongada.

Estudo de Koczka et al. (2023) demonstrou que marcadores clínicos e hematológicos, como trombocitose, linfocitopenia e níveis elevados de LDH, estão associados a pior prognóstico, independentemente da expressão de PD-L1. Esses achados reforçam a utilidade de parâmetros simples e acessíveis para estratificação de risco.

Diversos ensaios clínicos demonstram a superioridade da imunoterapia combinada com ICIs (immune checkpoint inhibitors). Pavlick et al. (2023), no estudo CheckMate 069, revelaram taxa de resposta objetiva (ORR) de 59,7% para a combinação de ipilimumabe e nivolumabe, em comparação com 10,8% para o ipilimumabe isolado. A sobrevida livre de progressão (PFS) também foi superior (8,9 vs. 4,7 meses). Resultados semelhantes foram relatados por Ralli et al. (2020).

Estudos da base ClinicalTrials.gov (IJMS, 2023) destacam a eficácia da terapia celular com linfócitos infiltrantes de tumor (TILs), sobretudo quando precedida por linfodepleção e administração de IL-2, com taxas de resposta parcial (PR) de até 66% em pacientes refratários ao bloqueio de PD-1.

Contudo, autores como Donia et al. (2025) questionam a aplicabilidade dessa abordagem em estágios iniciais, e Spiliopoulou et al. (2023) discutem a durabilidade da resposta em pacientes com metástases cerebrais. Tais questões também envolvem o desafio de definir a duração ideal da imunoterapia.

A radioterapia estereotáxica (SRT), quando associada à imunoterapia, têm mostrado benefício adicional em metástases cerebrais e hepáticas, com melhora da resposta imune e sem aumento de toxicidades (TAGLIAFERRI et al., 2021; MARCONCINI et al., 2021).

A manipulação de quimiocinas e citocinas, têm mostrado que pode não apenas melhorar o prognóstico de pacientes refratários à imunoterapia, mas também fornecer novos biomarcadores preditivos de resposta.

Para atestar isso, Reschke, Enk e Hassel (2024), realizaram um estudo criterioso, sobre o papel destes mediadores no microambiente tumoral, com foco especial no melanoma metastático. Eles destacaram como CXCL9, CXCL10 e IL-15 podem favorecer o recrutamento e ativação de células T CD8+ no tumor, favorecendo a conversão de tumores “frios”, aqueles com baixa infiltração imune, em tumores “quentes”, mais responsivos à imunoterapia.

Além disso, demonstraram que citocinas, como IL-2 e IL-6, também são alvos terapêuticos promissores. Com estudos pré-clínicos e ensaios clínicos, em andamento, que investigam seus efeitos sinérgicos com bloqueadores de checkpoint imunológico (anti-PD-1, anti-CTLA-4).

A transcriptômica de célula única (scRNA-seq) tem permitido identificar perfis celulares resistentes, como demonstrado por Quek et al. (2021) e He et al. (2024). Tais tecnologias permitem uma medicina personalizada mais eficaz. Fujimura (2022) também aponta o papel imunossupressor de células estromais como TAMs e CAFs, que impactam negativamente a eficácia terapêutica dos ICIs.

Apesar de promissoras, combinações com terapias-alvo, como inibidores de *BRAF/MEK*, ainda requerem maior validação clínica, como discutido por Naderi-Azad e Sullivan (2020).

Outrossim, ainda que apresente boas respostas em diversos estudos sobre melanomas, os ICS (immune checkpoint inhibitors) não apresentaram a mesma eficiência em subtipos menos comuns, como os mucosos e uveais. Os quais demonstraram resposta limitada, devido à baixa imunogenicidade e escassez de biomarcadores específicos. Como apontado por Shan e Liu (2024) e Tang et al. (2024).

No cenário neoadjuvante, estudos de Pelster e Amaria (2020) e Lee e Brady (2020) mostram que o uso pré-cirúrgico de imunoterapia melhora a resposta patológica completa e o controle locorregional, com potencial para orientar decisões cirúrgicas.

Rhodin et al. (2023) e Donia et al. (2025) alertam que o momento ideal de início da imunoterapia influencia diretamente a sobrevida livre de recidiva (RFS), e que nem sempre os ganhos nessa variável se traduzem em maior sobrevida global (OS), apontando a necessidade de biomarcadores mais robustos.

Por fim, novas moléculas como LAG-3 têm se mostrado promissoras em combinação com anti-PD-1, oferecendo opções terapêuticas para pacientes refratários (MARCONCINI et al., 2021).

Conclusão

As evidências reunidas demonstram que os inibidores de checkpoint imunológico transformaram o paradigma terapêutico do melanoma, especialmente nos estágios avançados. Entretanto, a resposta à imunoterapia é fortemente modulada por fatores tumorais, imunológicos, clínicos e ambientais.

As estratégias combinadas — como imunoterapia com terapia-alvo, radioterapia ou TILs —, aliadas ao uso de tecnologias de alta resolução como a scRNA-seq, ampliam o benefício clínico e contribuem para um manejo mais personalizado. Ainda assim, permanecem desafios relacionados à seleção adequada de pacientes, definição de biomarcadores preditivos confiáveis e ampliação da eficácia terapêutica em subtipos refratários.

O avanço da imunoterapia de precisão, que considera o perfil molecular, microambiental e sistêmico do paciente, representa o próximo passo na individualização do tratamento do melanoma e na consolidação de terapias mais eficazes e seguras.

Referências

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer Facts & Figures 2021*. Atlanta: ACS, 2021.

BABAIEI, Mina et al. Immunotherapy of melanoma based on exosomes: a novel strategy in tumor immunity and cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 43, n. 1, p. 1–19, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01906-6>.

DONIA, M. et al. Adjuvant immunotherapy for melanoma in Europe: where are we heading? *ESMO Open*, v. 10, n. 3, 2025.

DONIA, M. et al. Adjuvant immunotherapy in the modern management of resectable melanoma: current status and outlook to 2028. *European Society for Medical Oncology*, 2025.

FUJIMURA, Taku. Stromal factors as a target for immunotherapy in melanoma and non-melanoma skin cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, p. 4044, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23074044>.

HE, Ru et al. Advancing immunotherapy for melanoma: the critical role of single-cell analysis in identifying predictive biomarkers. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1435187, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1435187>.

HELLMANN, M. D. et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell*, v. 33, n. 5, p. 853–861, 2018.

HUANG, A. C.; ZAPPASODI, R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance. *Nature Immunology*, v. 23, n. 5, p. 660–670, 2022.

HUANG, A.; ZAPPASODI, R. Immune checkpoint blockade in melanoma: clinical trials and mechanisms. *Nature Immunology*, 2022.

IJMS. Clinical results of single or combined cell-based therapies in melanoma. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). *Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2023.

KOCZKA, K. et al. Prognostic hematologic markers in metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer Medicine*, v. 12, n. 13, p. 2427–2438, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.5649>.

LARKIN, J. et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 16, p. 1535–1546, 2019.

LEE, Ji Hyun; BRADY, Matthew S. The current role and future applications of neoadjuvant immunotherapy in melanoma. *Journal of Surgical Oncology*, v. 127, n. 8, p. 1230–1238, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.26229>.

LIU, Hui; GOU, Xi; TAN, Yuanfang; FAN, Qiuying; CHEN, Juanjuan. Immunotherapy and delivery systems for melanoma. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, [S.l.], v. 20, n. 1, p. 1–11, 2024.

LIVINGSTONE, Ann et al. Adjuvant immunotherapy recommendations for stage III melanoma: physician and nurse interviews. *BMC Cancer*, v. 21, n. 1014, p. 1–9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08752-1>.

MACHIRAJU, D. et al. Soluble immune checkpoints and T-cell subsets in blood as biomarkers for resistance to immunotherapy in melanoma patients. *Oncol Immunology*, v. 10, n. 1, e1926762, 2021.

MAO, L. et al. Immunotherapy in acral and mucosal melanoma: current status and future directions. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 680407, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680407>.

MARCONCINI, R. et al. Combination of immunotherapy and other targeted therapies in advanced cutaneous melanoma. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, [S.l.], v. 18, n. 3, p. e1980315, 2022. Taylor & Francis. DOI: 10.1080/21645515.2021.1980315.

MARCONCINI, R. et al. New strategies of combination therapy in brain metastases of melanoma. *KHVI*, v. 18, 2021.

NADERI-AZAD, Sheida; SULLIVAN, Ryan. The potential of BRAF-targeted therapy combined with immunotherapy in melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, v. 20, n. 3, p. 201–213, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1724097>.

PAVLICK, A. C. et al. CheckMate 069 and CheckMate 066 Results. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 11, 2023.

PELSTER, Meredith S.; AMARIA, Rodabe N. Neoadjuvant immunotherapy for locally advanced melanoma. *Current Treatment Options in Oncology*, v. 21, n. 10, p. 1–13, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-020-0700-z>.

QUEK, Camelia et al. High-dimensional single-cell transcriptomics in melanoma and cancer immunotherapy. *Genes*, v. 12, p. 1629, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12101629>.

RALLI, M. et al. Combination immunotherapy and response endpoints in melanoma. *Journal of Immunology Research*, 2020.

RHODIN, K. E. et al. Timing of adjuvant immunotherapy in stage III melanoma: does it matter? *Annals of Surgical Oncology*, v. 30, n. 11, p. 6340–6352, 2023.

ROBERT, C. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 26, p. 2521–2532, 2015.

ROBINSON, I. et al. Eosinophils and melanoma: implications for immunotherapy. *Pigment Cell & Melanoma Research*, v. 35, n. 2, p. 192–202, 2022.

ROHAAN, M. W. et al. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy in melanoma. *Nature Medicine*, v. 29, n. 3, p. 672–681, 2023.

SHAN, Zexing; LIU, Fei. Advances in immunotherapy for mucosal melanoma: harnessing immune checkpoint inhibitors for improved treatment outcomes. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1441410, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1441410>.

SHARMA, P. et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*, v. 168, n. 4, p. 707–723, 2017.

SIEGEL, R. L. et al. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 72, n. 1, p. 7–33, 2022.

SPILIOPOULOU, P. et al. Shaping the future of immunotherapy targets and biomarkers in melanoma and non-melanoma cutaneous cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 1294, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24021294>.

SUN, L. et al. A human mucosal melanoma organoid platform for modeling tumor heterogeneity and exploring immunotherapy combination options. *Science Advances*, v. 9, eadg6686, 2023.

TAGLIAFERRI, L. et al. Radiotherapy and immunotherapy combinations in melanoma. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 17, n. 4, 2021.

TANG, Shiyi et al. Single-cell RNA-sequencing in uveal melanoma: advances in heterogeneity, tumor microenvironment and immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1427348, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1427348>.

TAWBI, H. A. et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 1, p. 24–34, 2022.

WEBER, J. et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 7, p. 785–792, 2017.

WOLCHOK, J. D. et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 14, p. 1345–1356, 2017.

ZHOU, Jiajia et al. Recent advances of exosome-based immunotherapy in melanoma. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 583382, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583382>.

ZHOU, Z. et al. Tumor-intrinsic SIRPA promotes sensitivity to checkpoint inhibition immunotherapy in melanoma. *Cancer Cell*, v. 40, n. 11, p. 1324–1340.e8, 2022.