

## ANÁLISE DA MUTAÇÃO BRAF E SEU PAPEL NO CURSO CLÍNICO DO MELANOMA EXTENSIVO SUPERFICIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

### *ANALYSIS OF THE BRAF MUTATION AND ITS ROLE IN THE CLINICAL COURSE OF SUPERFICIAL SPREADING MELANOMA: AN INTEGRATIVE REVIEW.*

Ana Luiza Lopes Sanchez<sup>1</sup>  
Vanessa Bridi<sup>2</sup>

#### RESUMO

O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna derivada dos melanócitos, destacando-se por sua alta letalidade em comparação aos demais cânceres de pele. Nesse contexto, o melanoma extensivo superficial (SSM) caracteriza-se como o subtipo responsável pela maioria dos diagnósticos. A mutação BRAF V600E apresentou alta relevância na evolução e no prognóstico do SSM, devido à sua participação na ativação da via MAPK/ERK, contribuindo para a proliferação celular desregulada e o avanço tumoral. Este trabalho teve como objetivo revisar a literatura científica dos últimos cinco anos, a fim de aprofundar a compreensão sobre o perfil molecular envolvido na evolução do melanoma, com ênfase na relação da mutação BRAF V600E e suas implicações prognósticas e terapêuticas. A metodologia consistiu em uma revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO. Os resultados evidenciaram o papel da mutação BRAF como biomarcador e sua associação à maior agressividade tumoral, potencial metastático e impacto nas respostas às terapias-alvo, além de destacarem os desafios e limitações desse marcador, reforçando a importância da identificação do perfil molecular para a personalização do tratamento do melanoma.

**Palavras-chave:** Melanoma extensivo superficial. Biomarcadores moleculares. BRAFV600E. Prognóstico. Terapias-alvo.

#### ABSTRACT

Cutaneous melanoma is a malignant neoplasm derived from melanocytes and stands out for its high lethality compared to other types of skin cancer. In this context, superficial spreading melanoma (SSM) is the subtype responsible for most diagnoses. The BRAF V600E mutation showed high relevance in the evolution and prognosis of SSM due to its role in activating the MAPK/ERK signaling pathway, contributing to deregulated cell proliferation and tumor progression. This study aimed to review the scientific literature from the last five years to deepen the understanding of the molecular profile involved in melanoma progression, with emphasis on the BRAF V600E mutation and its prognostic and therapeutic implications. The methodology consisted of a bibliographic review using the PubMed, Virtual Health Library (BVS), and SciELO databases. The results demonstrated the role of the BRAF mutation as a biomarker and its association with greater tumor aggressiveness, metastatic potential, and impact on the response to targeted therapies, while also highlighting the challenges and limitations of this biomarker, reinforcing the importance of identifying the molecular profile for the personalization of melanoma treatment.

**Keywords:** Superficial spreading melanoma. BRAF V600E. Molecular biomarkers, prognosis. Targeted therapy.

<sup>1</sup> Acadêmica de Medicina no Centro Universitário de Mineiros - UNIFIMES – ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9891-6266> – E-mail: [ANALUIZALSANCHEZ04@academico.unifimes.edu.br](mailto:ANALUIZALSANCHEZ04@academico.unifimes.edu.br)

<sup>2</sup> Docente no curso de Medicina. Mestre em Ciências Aplicadas a Saúde, Centro Universitário de Mineiros - UNIFIMES. – ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7219-6611> – E-mail: [vanessabridi@unifimes.edu.br](mailto:vanessabridi@unifimes.edu.br)

## 1. INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo é a neoplasia maligna de pele de maior agressividade e letalidade, decorrente da transformação dos melanócitos, células responsáveis pela síntese de melanina. Entre seus subtipos, o melanoma extensivo superficial (*Superficial Spreading Melanoma – SSM*) é o mais prevalente, correspondendo a cerca de 70% dos casos, caracterizando-se por crescimento radial inicial e posterior invasão dérmica, conferindo potencial metastático (Druskovich et al., 2025).

A mutação do proto-oncogene BRAF, localizada no cromossomo 7q34, é um dos principais eventos moleculares associados ao SSM. Essa alteração, especialmente na forma BRAFV600E, substitui a valina por ácido glutâmico na posição 600 da proteína, resultando em sua ativação constitutiva e na estimulação contínua da via MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK), mesmo na ausência de estímulos externos (Castellani et al., 2023; Colombino et al., 2024). O efeito é o aumento da proliferação celular, evasão da apoptose e instabilidade genômica, promovendo a transformação maligna dos melanócitos.

Embora a BRAFV600E esteja presente em até 80% dos nevos melanocíticos benignos, sua presença isolada não é suficiente para causar malignização, sendo necessária a associação com outras alterações genéticas, como mutações em CDKN2A, TERT, PTEN e TP53, que permitem o escape da senescência e favorecem a progressão tumoral (Teixidó et al., 2021; Castellani et al., 2023). Assim, a mutação BRAF atua como evento iniciador da melanomagenese, mas depende de mutações secundárias para o desenvolvimento do melanoma invasivo.

Além de seu papel na patogênese, o BRAF é um importante biomarcador diagnóstico, prognóstico e terapêutico. A detecção da mutação BRAFV600E orienta o uso de terapias-alvo com inibidores de BRAF (vemurafenibe, dabrafenibe, encorafenibe) e de MEK (trametinibe, cobimetinibe, binimetinibe), que melhoram de forma significativa a sobrevida global e livre de progressão (Guo; Wang; Li, 2021; Castellani et al., 2023). No entanto, a resistência adquirida ainda representa um desafio, frequentemente mediada pela reativação da via MAPK e por vias de escape celulares.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi compreender a atuação da mutação BRAFV600E no melanoma extensivo superficial correlacionando-a com o perfil molecular, à agressividade tumoral e às respostas terapêuticas, contribuindo para o aprimoramento do diagnóstico, do prognóstico e do manejo individualizado dessa neoplasia.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um trabalho de revisão de literatura, o qual foi realizado por meio de um levantamento bibliográfico com a leitura de artigos científicos. A pesquisa incluiu as bases de dados PUBMED, Scielo e Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), com os seguintes descritores: “melanoma”, “melanoma maligno”, “Proteínas Proto-Oncogênicas B-raf” e em inglês “*melanoma*”, “*malignant melanoma*”, “*Proto-Oncogene Proteins B-raf*”, conforme descritos no *Medical Subjects Headings* (MESH) e no *Health Sciences Descriptors* (DECS). Os artigos encontrados foram analisados em primeiro momento a partir do título e resumo e posteriormente, texto completo. Com a escolha dos artigos, os dados extraídos foram organizados em planilhas do Microsoft Excel, sendo elaboradas tabelas e gráficos para exposição dos resultados.

### Estratégia PICO

Esta pesquisa foi realizada conforme a estratégia PICO, visando identificar a problemática a ser pesquisada neste estudo. Portanto, a estratégia elaborada para este estudo encontra-se descrita no quadro abaixo:

**Quadro 1.** Estratégia PICO

<b>P</b>	<b>Paciente</b>	Pacientes diagnosticados com melanoma extensivo superficial com mutação BRAF V600E.
<b>I</b>	<b>Intervenção</b>	Identificação do perfil molecular com foco na mutação BRAF V600E.
<b>C</b>	<b>Comparação</b>	Ausência da mutação BRAF.
<b>O</b>	<b>“Outcomes” ou desfecho</b>	Avaliação do prognóstico clínico e resposta terapêutica a inibidores de BRAF/MEK.

Fonte: Autoria própria

Além disso, este estudo visou elucidar o seguinte questionamento: “Em pacientes com melanoma extensivo superficial, a presença da mutação BRAF V600E altera o prognóstico e a resposta às terapias-alvo em comparação com pacientes sem essa mutação?”.

Nesta pesquisa, foram incluídos todos os trabalhos adequados ao tema proposto e que foram publicados no período compreendido entre os anos de 2020 e 2025. Foram selecionados estudos que abrangessem o tema escolhido e respondessem os objetivos

específicos proposto nessa análise. Foram excluídas as publicações que estavam fora do recorte temporal estabelecido, além de trabalhos que trataram exclusivamente de subtipos distintos do melanoma extensivo superficial, estudos que abordaram outras mutações que não se relacionavam ao gene BRAF, e artigos cujo foco se limitou à análise isolada de fatores de risco ou dados epidemiológicos, sem associação à fisiopatologia, ao gene BRAF, ao prognóstico ou às terapêuticas pertinentes ao melanoma extensivo superficial.

Por se tratar de uma pesquisa de revisão integrativa, cujas informações foram obtidas a partir de materiais já publicados e disponibilizados na literatura científica, não houve intervenção ou abordagem direta a seres humanos. Portanto, não foi necessária a submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

### 3. RESULTADOS

Com as buscas nas bases de dados citadas anteriormente foram identificados 125 artigos, onde 114 foram excluídos após a leitura do título e resumos e por não atenderem ao tema proposto, totalizando assim 11 artigos que cumpriram com os critérios de inclusão. A seguir, apresentam-se os principais achados dos 11 estudos analisados, sintetizados quanto aos seus objetivos, resultados e conclusões (Tabela 1):

**Quadro 2.** Artigos utilizados após a busca e seleção quanto aos critérios.

AUTOR E ANO	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Colombino et al., (2024).	Discutir a heterogeneidade da patogênese do melanoma, suas mutações clássicas em oncogenes e supressores, e caracterizar as vias moleculares associadas ao desenvolvimento e classificação.	O estudo mostrou que o melanoma envolve múltiplas vias moleculares e diferentes assinaturas genéticas associadas à exposição solar cumulativa (CSD). Destacou o papel central da mutação BRAFV600E e a importância de testes moleculares sensíveis para complementar o diagnóstico histológico.	A evolução do melanoma é marcada por heterogeneidade molecular, exigindo integração de múltiplas vias no diagnóstico. Testes moleculares surgem como ferramenta complementar útil nesses casos ambíguos, ajudando na classificação e definição do potencial maligno das lesões.

AUTOR E ANO	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Castellani, G. et al. (2023)	Revisar o papel do status mutacional de BRAF na patogênese do melanoma, descrever os mecanismos de resistência às terapias-alvo em melanomas BRAF-mutados e apresentar um panorama dos biomarcadores circulantes (CTCs, ctDNA e ncRNAs).	A revisão aponta que a mutação BRAF V600E na via MAPK e, embora as terapias com inibidores de BRAF/MEK tenham melhorado os resultados clínicos, a resistência é recorrente. Adicionalmente, biomarcadores circulantes como o ctDNA demonstram potencial para monitorar a resposta terapêutica, detectar resistência e auxiliar no prognóstico	O estudo conclui que o BRAF permanece um alvo central no tratamento do melanoma, mas a resistência limita a durabilidade da terapia. A validação de biomarcadores circulantes e a melhor compreensão dos mecanismos de resistência e inflamação são essenciais para estratificar os pacientes e otimizar o tratamento.
Teixidó et al. (2021)	Revisar o conhecimento atual sobre as vias moleculares e discutir os alvos terapêuticos presentes e potenciais no melanoma.	O melanoma possui subtipos moleculares variados: os ligados à alta exposição solar apresentam mutações em NRAS, BRAF não-V600E ou NF1, enquanto os acral e mucosos tendem a ser triple wild-type, com possíveis mutações em KIT ou SF3B1. A introdução de inibidores de BRAF/MEK e imunoterapias melhorou muito o prognóstico e a sobrevida dos pacientes.	A compreensão das vias moleculares e dos alvos genômicos permite o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de diagnóstico e tratamento em melanomas, embora os alvos ainda sejam limitados, o avanço tem sido significativo.

AUTOR E ANO	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Guo; Wang; Li. (2021)	Revisar vias de sinalização e metabolismo do melanoma.	No melanoma, as mutações em BRAF ativam a via MAPK, promovendo crescimento celular. O tumor também se beneficia da lipogênese aumentada, da autofagia (que em fases avançadas favorece metástase e resistência) e do metabolismo de aminoácidos, que sustenta a progressão e a resistência às terapias.	O melanoma exhibe plasticidade metabólica e dependência da via BRAF/MAPK, o que favorece progressão e resistência. Estratégias combinadas que atinjam BRAF e o metabolismo tumoral podem ser mais eficazes.
Ny et al. (2020)	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para determinar o impacto prognóstico da mutação BRAF na sobrevida global (OS), livre de doença (DFS) e livre de progressão (PFS) em pacientes com melanoma	Com base em 52 estudos (n=7.519): a mutação em BRAF esteve associada a pior sobrevida global, apesar de heterogeneidade substancial entre os estudos.	A meta-análise corrobora que a mutação BRAF indica um pior prognóstico e sobrevida global reduzida no melanoma. O estudo reforça a necessidade de considerar o status mutacional em futuras avaliações epidemiológicas e de intervenções terapêuticas.
Sevilla et al. (2020)	Avaliar a heterogeneidade da carga mutacional de BRAF V600E em biópsias de melanomas em diferentes estágios e investigar seu potencial como biomarcador prognóstico, particularmente em pacientes com melanoma estágio II	Alta variabilidade na carga de BRAF V600E (0%–81%). Observou-se correlação inversa entre carga mutacional e progressão do melanoma: estágios mais avançados apresentaram cargas menores. Em pacientes estágio II, a carga mutacional foi um bom predictor de metástase usando abordagem de machine learning	A carga mutacional de BRAF V600E é promissora como biomarcador prognóstico, especialmente em pacientes com melanoma estágio II, podendo indicar risco de metástase

AUTOR E ANO	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSÃO
<b>Pelosi et al. (2024)</b>	Revisar os aspectos biológicos das mutações no gene BRAF (V600E e variantes) em melanomas, seu papel na patogênese e evolução tumoral, e suas implicações para as terapias-alvo e imunoterapias	Mutações BRAF ativam a via MAPK. A combinação de inibidores de BRAF e imunoterapias (ICIs) aumentou a sobrevida na doença metastática, mas o ganho em sobrevida global (OS) em estágios ressecáveis é inconsistente. Estratégias neoadjuvantes combinadas parecem superiores.	Mutações BRAF são centrais na biologia do melanoma, viabilizando terapias com impacto clínico positivo em doença avançada e inicial. Contudo, a influência na sobrevida global em estágios iniciais ainda demanda mais evidências, especialmente sobre abordagens combinadas.
<b>Shah et al. (2021)</b>	Avaliar marcadores clínicos (LDH e relação linfócito/neutrófilo) e radiográficos (número de sítios tumorais) como preditores de prognóstico em pacientes com melanoma metastático BRAF V600, tratados com inibidores de BRAF, com ou sem MEK.	O LDH elevado e a razão ALC/ANC baixa foram identificados como indicadores independentes de pior prognóstico para PFS e OS, enquanto o número de sítios tumorais se associou apenas à piora da PFS. A combinação desses marcadores melhorou a estratificação de risco.	Marcadores simples e acessíveis, como LDH e ALC/ANC, são úteis na estratificação prognóstica de pacientes com melanoma metastático BRAF-mutado tratados com terapias-alvo, podendo guiar decisões terapêuticas.

AUTOR E ANO	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSÃO
<b>Druskovich et al. (2025)</b>	Realizar uma revisão sobre os subtipos de melanoma cutâneo, destacando suas mutações genéticas e implicações terapêuticas, com foco nas diferenças clínicas e moleculares que influenciam o manejo e o prognóstico.	O melanoma extensivo superficial (SSM) foi o subtipo mais comum, com mutações frequentes em BRAF (64,3%), TERT e CDKN2A. As mutações BRAF mostraram boa resposta a terapias-alvo com inibidores de BRAF e MEK, como dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe. O SSM apresentou alta taxa de sobrevida (95% em 5 anos) em lesões finas e não ulceradas.	Os subtipos de melanoma diferem no perfil genético e prognóstico. A identificação da mutação BRAF é essencial para o tratamento personalizado e melhor sobrevida, reforçando a importância do perfil genético no planejamento terapêutico.
<b>Mallardo, Basile e Vitale (2025)</b>	Apresentar os avanços recentes na pesquisa sobre melanoma cutâneo, com foco em novos biomarcadores, alvos terapêuticos e estratégias para superar a resistência ao tratamento.	O artigo destacou o potencial das biópsias líquidas para prever a resposta à imunoterapia, a eficácia de novas combinações de inibidores para eliminar células de melanoma e o desenvolvimento de inibidores de GAPDH como uma promessa para tratar melanomas resistentes.	Apesar dos avanços com a imunoterapia, a previsão da resposta do paciente e a superação da resistência continuam sendo desafios. A pesquisa de novos biomarcadores e estratégias terapêuticas é crucial para melhorar os resultados e personalizar o tratamento do melanoma.

AUTOR E ANO	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Lopes et al. (2022)	Oferecer uma visão geral atualizada sobre o melanoma cutâneo, abordando epidemiologia, etiologia, apresentação clínica, prevenção, diagnóstico, estadiamento e os avanços mais recentes no tratamento.	A revisão detalhou os fatores de risco, os métodos de diagnóstico (regra ABCDE), e o estadiamento do melanoma. Apresentou as principais modalidades de tratamento, destacando a cirurgia como primeira linha para estágios iniciais e o papel da radioterapia, imunoterapia e terapia-alvo para a doença avançada.	O melanoma, apesar de ser o câncer de pele menos comum, é o mais agressivo e letal. O tratamento da doença avançada evoluiu significativamente com as terapias sistêmicas modernas, mas continua a ser um desafio devido à alta heterogeneidade e potencial metastático do tumor, reforçando a necessidade de estratégias de tratamento personalizadas.

Fonte: dados da pesquisa, 2025.

## 4. DISCUSSÃO

### **Malignização do gene BRAF no contexto do melanoma extensivo superficial:**

O proto-oncogene BRAF codifica uma proteína quinase central na via de sinalização RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK), que regula a proliferação celular (Colombino et al., 2024). A mutação BRAFV600E, comum no melanoma extensivo superficial, causa a ativação constitutiva dessa via, mantendo-a continuamente ligada mesmo sem estímulos externos. Esse estado hiperativo promove proliferação desregulada, evasão da apoptose e potencial invasivo, sendo um evento determinante na transformação maligna dos melanócitos (Castellani et al., 2023; Colombino et al., 2024).

Apesar de seu papel na malignização, a mutação BRAFV600E isoladamente é insuficiente, pois induz um estado de senescência mediada por oncogene (OIS) em nevos benignos. A progressão para melanoma invasivo requer eventos genéticos secundários — como mutações em CDKN2A, TERT, PTEN e TP53 — que permitem à célula escapar da senescência e adquirir imortalidade, explicando a transição de nevo para melanoma (Teixidó et al., 2021; Castellani et al., 2023).

O processo é agravado por alterações cromossômicas que geram instabilidade genômica (Colombino et al., 2024). Adicionalmente, a via MAPK hiperativa influencia a plasticidade fenotípica (*phenotype switching*), permitindo que as células tumorais alternem entre estados proliferativos e invasivos. Essa capacidade adaptativa facilita o crescimento, a metástase e contribui para a heterogeneidade tumoral e a resistência (Guo; Wang; Li, 2021).

Vale ressaltar que, além do BRAF, a patogênese do melanoma extensivo superficial pode envolver mutações mutuamente exclusivas no gene NRAS ou, mais raramente, aberrações no gene c-KIT, especialmente em casos com dano solar crônico. Esse cenário genômico complexo é frequentemente agravado por mutações no gene RAC1, o terceiro oncogene mais mutado no melanoma cutâneo, que confere vantagens proliferativas e de resistência ao tratamento (Colombino et al., 2024).

### **Uso do BRAF como biomarcador:**

Além de seu papel oncogênico, o BRAF também exerce função diagnóstica e classificatória. A mutação BRAFV600E é fortemente associada ao melanoma extensivo superficial (SSM), subtipo de baixo dano solar cumulativo (low-CSD), no qual está presente em cerca de 50–60% dos casos (Colombino et al., 2024). Essa associação fundamentou a classificação multidimensional da OMS (2018), que integra padrões de exposição solar e perfis moleculares, colocando o BRAF como marcador central para distinguir vias patogênicas de melanomas low-CSD (ricos em BRAF) em contraste com melanomas high-CSD, mais ligados a mutações em NRAS, NF1 e KIT (Colombino et al., 2024). Assim, o BRAF também contribui para a definição de perfis moleculares que orientam diagnóstico e investigação de lesões melanocíticas ambíguas.

O primeiro papel estabelecido do BRAF é como biomarcador preditivo. A detecção da mutação tornou-se rotina clínica, pois orienta o uso de terapias-alvo com inibidores de BRAF (BRAFi) - como vemurafenibe, dabrafenibe e encorafenibe - geralmente em combinação com inibidores de MEK (MEKi), como trametinibe, cobimetinibe e binimetinibe. Ensaios clínicos randomizados mostraram que essas combinações aumentam significativamente a sobrevida global (OS) e a sobrevida livre de progressão (PFS) quando comparadas à quimioterapia, estabelecendo o status mutacional do BRAF como determinante na escolha terapêutica (Pelosi et al., 2024).

Além disso, a aprovação do uso adjuvante de dabrafenibe associado a trametinibe para pacientes com melanoma estágio III ressecado e mutação BRAF V600E/K reforça seu valor preditivo. Nesse contexto, a identificação da mutação não apenas direciona o tratamento em doença metastática, mas também influencia condutas em estágios ressecáveis, impactando na sobrevida livre de recorrência (RFS) (Pelosi et al., 2024).

Outro aspecto ressaltado por Colombino et al. (2024) é que a inibição do BRAF tem impacto direto sobre o microambiente tumoral (TME), modulando a resposta imune antitumoral. Esse efeito amplia a relevância do gene como marcador preditivo, pois influencia não apenas a resposta às terapias-alvo, mas também o potencial benefício de imunoterapias combinadas. Embora inicialmente reconhecido apenas como marcador preditivo, estudos mais recentes confirmam o papel do BRAF como biomarcador prognóstico. Evidências apontam que melanomas BRAF-mutados têm comportamento mais agressivo, maior tendência à metástase cerebral e sobrevida global reduzida em comparação aos melanomas BRAF *wild-type* (Castellani et al., 2023; Pelosi et al., 2024)

Uma revisão sistemática e meta-análise conduzida por Ny et al. (2020), que incluiu 52 estudos e 7.519 pacientes, demonstrou que a presença de mutação BRAF foi associada a um risco de mortalidade 23% maior em relação ao tipo selvagem. O efeito foi ainda mais acentuado em portadores da variante V600E, cujo risco de mortalidade foi 65% superior ao dos pacientes *wild-type*. No entanto, em estágios iniciais (I–III), o status mutacional de BRAF não se correlacionou de forma significativa com sobrevida livre de doença (DFS) nem sobrevida livre de progressão (PFS), sugerindo que seu impacto prognóstico é mais evidente em doença avançada (Ny et al., 2020).

Colombino et al. (2024) reforçam que, apesar de sua associação com maior agressividade no SSM, o BRAF não é um marcador prognóstico independente. Sua relevância prognóstica depende da interação com outros eventos moleculares, como mutações no promotor do TERT, perda bialélica de CDKN2A e alterações em PTEN e TP53, além de rearranjos cromossômicos complexos. Assim, o valor prognóstico do BRAF deve ser entendido como parte de um painel integrado de biomarcadores, e não isoladamente.

Além do tipo da mutação, a carga mutacional de BRAF V600E também tem sido estudada como fator prognóstico. Sevilla et al. (2020) observaram que melanomas em estágios iniciais apresentavam maior carga mutacional que os avançados, indicando que a mutação desempenha papel central na iniciação tumoral. Entretanto, em melanomas

estágio II, cargas elevadas de BRAF V600E foram associadas a maior risco de metástase, reforçando o valor da quantificação da mutação como parâmetro de estratificação de risco.

O papel prognóstico do BRAF deve ser compreendido em um contexto multifatorial. Biomarcadores adicionais, como o LDH sérico e a razão linfócito/neutrófilo (ALC/ANC), têm se mostrado fatores independentes que, quando combinados ao status BRAF, aperfeiçoam a estratificação de risco em pacientes tratados com terapias-alvo (Shah et al., 2021). A integração entre dados histopatológicos, clínicos e moleculares configura a abordagem mais promissora para a avaliação prognóstica, consolidando o BRAF como biomarcador preditivo essencial e prognóstico complementar no manejo individualizado do melanoma (Colombino et al., 2024).

### **Aplicação clínica e perspectivas futuras**

A incorporação dos avanços moleculares   prática clínica é um marco da medicina personalizada. No melanoma extensivo superficial (MES), a compreensão da mutação BRAF transformou a abordagem da doença, consolidando o teste genético como ferramenta essencial na tomada de decisão.

Diretrizes da European Society for Medical Oncology (ESMO) recomendam o teste de mutação BRAF para pacientes com melanoma irresssecável (est dio IIIc) ou metastático (est dio IV), pois a presença das variantes V600E ou V600K define a elegibilidade para a terapia de primeira linha com inibidores de BRAF e MEK (Mallardo; Basile; Vitale, 2025). A análise, realizada por métodos de alta precisão como PCR ou NGS, deve diferenciar os subtipos, já que V600E e V600K possuem perfis clínicos e respostas terapêuticas distintas (Mallardo; Basile; Vitale, 2025).

Em melanomas primários sem metástases, o teste é indicado para pacientes de alto risco a fim de orientar a terapia adjuvante, sendo especialmente relevante no MES pela alta prevalência da mutação (Lopes et al., 2022; Mallardo; Basile; Vitale, 2025).

A estratificação de risco moderna integra três pilares: a histopatologia (espessura de Breslow, ulceração), o estadiamento anat mico (TNM) e o perfil molecular. A análise do BRAF adiciona uma dimensão decisiva, diferenciando subtipos como o BRAFV600E, mais responsivo à terapia-alvo, do BRAFV600K, associado a dano solar e maior agressividade (Lopes et al., 2022).

Apesar dos avanços, o valor prognóstico independente das mutações BRAF ainda requer elucidação. São necessários estudos futuros com análises multivariadas que correlacionem os subtipos mutacionais a fatores clássicos como espessura de Breslow e idade, com foco especial no subtipo V600K por seu perfil biológico distinto e associação à resistência (Lopes et al., 2022; Mallardo; Basile; Vitale, 2025).

Em suma, o gene BRAF é um elemento central no manejo do MES. A integração de seu perfil molecular com dados histopatológicos e clínicos viabiliza uma abordagem precisa e personalizada, reforçando seu papel indispensável como biomarcador prognóstico e terapêutico (Lopes et al., 2022).

### **Uso do BRAF nas terapias-alvo do melanoma extensivo superficial:**

A descoberta de mutações específicas que dirigem a tumorigênese revolucionou o tratamento do melanoma cutâneo em geral, permitindo o desenvolvimento de terapias-alvo que atacam diretamente as vulnerabilidades moleculares do tumor. O melanoma extensivo superficial (SSM), por ser o subtipo mais comum de melanoma, apresenta uma alta frequência da mutação BRAFV600E. Um estudo demonstrou que 64,3% dos SSMs possuíam mutações no gene BRAF, o que o torna um candidato ideal para as terapias direcionadas a este alvo (Druskovich et al., 2025).

A identificação da mutação BRAF como um evento chave abriu uma nova era no tratamento do melanoma avançado, com o desenvolvimento de inibidores seletivos de BRAF (BRAFi) (Castellani et al., 2023; Guo; Wang; Li, 2021). Os primeiros agentes terapêuticos, como o vemurafenibe e o dabrafenibe, atuam como inibidores de quinase que se ligam seletivamente ao sítio de ligação do ATP da proteína BRAF mutada, inativando-a (Castellani et al., 2023). O impacto clínico foi imediato e transformador. Em comparação com a quimioterapia padrão com dacarbazina, o vemurafenibe demonstrou uma melhora drástica, com a taxa de resposta objetiva aumentando de 5% para 48% (Castellani et al., 2023; Guo; Wang; Li, 2021). O dabrafenibe apresentou eficácia similar, com uma taxa de resposta de 50% (Guo; Wang; Li, 2021).

Apesar do sucesso inicial, a monoterapia com BRAFi revelou duas limitações críticas. A primeira é o desenvolvimento quase inevitável de resistência adquirida, que ocorre na maioria dos pacientes dentro de 6 a 12 meses, limitando a durabilidade da resposta (Guo; Wang; LI, 2021). A segunda foi a ocorrência de efeitos adversos cutâneos, como o

surgimento de ceratoacantomas e carcinomas de células escamosas em 15-20% dos pacientes, devido a uma ativação paradoxal da via MAPK em células sem a mutação BRAF (Guo; Wang; Li, 2021).

### **A terapia combinada: padrão ouro atual:**

Para superar as limitações da monoterapia, a estratégia terapêutica evoluiu para um bloqueio duplo da via MAPK, combinando um inibidor de BRAF com um inibidor de MEK (MEKi), a quinase imediatamente a jusante de BRAF. Essa abordagem demonstrou ser superior em múltiplos ensaios clínicos de fase III, como o COMBI-v, COMBI-d e coBRIM (Castellani et al., 2023; Guo; Wang; Li, 2021).

A terapia combinada elevou a taxa de resposta clínica para 60-70% e melhorou drasticamente a sobrevida a longo prazo (Guo; Wang; Li, 2021). Em pacientes com melanoma avançado, a sobrevida em 5 anos, que era inferior a 5%, aumentou para cerca de 30% com o uso da combinação (Guo; Wang; Li, 2021).

Além disso, a combinação de dabrafenibe e trametinibe, por exemplo, demonstrou uma taxa de resposta de 76%, em comparação com 54% na monoterapia (Castellani et al., 2023). Uma vantagem adicional foi a redução significativa da incidência de neo-plasias cutâneas secundárias decorrentes da ativação paradoxal de BRAF selvagem, como o carcinoma espinocelular cutâneo (Guo; Wang; Li, 2021).

Com base nessas evidências, as combinações de BRAFi+MEKi, como dabrafenibe/trametinib, vemurafenibe/cobimetinibe e encorafenibe/binimetinibe, tornaram-se o padrão de tratamento para pacientes com melanoma avançado com mutação BRAF V600 (Castellani et al., 2023; Druskovich et al., 2025).

### **A resistência terapêutica como empecilho nas terapias alvo:**

Apesar da notável eficácia da terapia combinada, a resistência ao tratamento continua sendo o principal obstáculo clínico, com a recaída do tumor ocorrendo na maioria dos pacientes (Castellani et al., 2023). Os mecanismos são classificados em primários (intrínsecos) ou adquiridos. A resistência primária afeta cerca de 20% dos pacientes, que são insensíveis à terapia desde o início devido a alterações genéticas preexistentes, como a perda dos genes supressores PTEN e NF1, que ativam vias de sobrevivência alternativas

(Castellani et al., 2023; Druskovich et al., 2025; Guo; Wang; Li, 2021). Já a resistência adquirida surge após um período de resposta e é impulsionada por diversos mecanismos, sendo o principal a reativação da via MAPK (responsável por até 80% dos casos) por meio de mutações secundárias em NRAS ou MEK. Outras estratégias de escape incluem a ativação de vias alternativas (como a PI3K/AKT/mTOR), a mudança fenotípica (*phenotype switching*) para um estado invasivo e tolerante, e alterações no microambiente tumoral (TME) que promovem um nicho supressor (Castellani et al., 2023; Guo; Wang; Li, 2021).

Em suma, as terapias-alvo para o melanoma BRAF-mutado representam um avanço da oncologia de precisão, consolidando-se como padrão terapêutico que transformou o prognóstico da doença (Guo; Wang; Li, 2021; Druskovich et al., 2025). Contudo, a resistência, impulsionada por mecanismos como a reativação da via MAPK e a remodelação do microambiente tumoral, continua sendo o principal desafio (Castellani et al., 2023). Assim, o foco atual da pesquisa é superar essa barreira, especialmente através da combinação com imunoterapia, em busca de respostas mais duradouras e sustentáveis (Castellani et al., 2023; Guo; Wang; Li, 2021).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo de revisão de literatura buscou compreender a atuação da mutação BRAFV600E no melanoma extensivo superficial, correlacionando-a com o perfil molecular, a agressividade tumoral e as respostas terapêuticas. A análise dos trabalhos selecionados demonstrou que a mutação no gene BRAF, especialmente a variante V600E, é um evento molecular central na patogênese desta neoplasia, atuando como um gatilho para a ativação contínua da via de sinalização MAPK.

A progressão para o melanoma invasivo depende da associação com alterações genéticas secundárias, como mutações em CDKN2A, TERT e PTEN, que permitem à célula escapar dos mecanismos de senescência. Além de seu papel na malignização, o BRAF consolida-se como um biomarcador de tripla função: diagnóstica, prognóstica e preditiva, tornando-o um marcador essencial para a classificação molecular do tumor e para a associação a um comportamento mais agressivo e a um pior prognóstico em doença avançada.

Ademais, no âmbito terapêutico, a combinação de inibidores de BRAF e MEK demonstrou eficácia superior à quimioterapia e à monoterapia, elevando significativamente as taxas de resposta e a sobrevida dos pacientes. Contudo, a resistência terapêutica, seja

ela intrínseca ou adquirida, permanece como o principal desafio clínico, impulsionada por mecanismos complexos, como a reativação da via MAPK e a ativação de vias de escape.

Conclui-se, portanto, que a mutação BRAFV600E é essencial na biologia do melanoma extensivo superficial, cujo entendimento transformou a abordagem clínica da doença. A testagem molecular do BRAF é indispensável na prática oncológica, guiando decisões terapêuticas personalizadas que impactam diretamente o prognóstico. A integração dos dados moleculares com os parâmetros clínicos e histopatológicos permite uma estratificação de risco mais precisa e reforça o paradigma da terapia-alvo no combate a esta agressiva neoplasia. As perspectivas futuras baseiam-se na necessidade de superar os mecanismos de resistência, possivelmente através de novas combinações terapêuticas e do uso de biomarcadores dinâmicos, como o ctDNA, para monitorar a resposta ao tratamento e a detecção precoce de recidivas.

## REFERÊNCIAS

CASTELLANI, Giorgia *et al.* BRAF mutations in melanoma: biological aspects, therapeutic implications, and circulating biomarkers. **Cancers** (Basel), v. 15, n. 16, p. 4026, 08 ago. 2023. DOI: 10.3390/cancers15164026.

COLOMBINO, M. *et al.* Heterogeneous pathogenesis of melanoma: BRAF mutations and beyond. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 201, p. 104435, set. 2024. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104435.

DRUSKOVICH, Christina *et al.* A review of melanoma subtypes: genetic and treatment considerations. **Journal of Surgical Oncology**, v. 131, n. 2, p. 356–364, 2025. DOI: 10.1002/jso.27953.

GUO, W.; WANG, H.; LI, C. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, Londres, v. 6, n. 1, p. 424, 20 dez. 2021. DOI: 10.1038/s41392-021-00827-6.

LOPES, Joana *et al.* Melanoma management: from epidemiology to treatment and latest advances. **Cancers**, Basel, v. 14, n. 19, p. 4652, out. 2022. DOI: 10.3390/cancers14194652.

MALLARDO, Domenico; BASILE, Debora; VITALE, Maria Grazia. Advances in melanoma and skin cancers. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 5, p. 1849, 21 fev. 2025. DOI: 10.3390/ijms26051849.

NY, L. *et al.* BRAF mutational status as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. **Acta Oncologica**, v. 59, n. 7, p. 833–844, jul. 2020. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1747636.

PELOSI, A. *et al.* Braf-mutant melanomas: biology and therapy. **Current Oncology**, v. 31, n. 10, p. 427, 2024. DOI: 10.3390/curroncol31100427.

SEVILLA, Arrate *et al.* BRAF V600E mutational load as a prognosis biomarker in malignant melanoma. **PLOS ONE**, v. 15, n. 3, p. e0230136, 13 mar. 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0230136.

SHAH, K. P. *et al.* Prognostic clinical and radiographic biomarkers for BRAF-targeted therapy in advanced melanoma. **The Oncologist**, v. 26, p. e333–e335, 2021. DOI: 10.1002/onco.13562.

TEIXIDÓ, C.; CASTILLO, P.; ALÓS, L. Molecular markers and targets in melanoma. **Cells**, Basel, v. 10, n. 9, p. 2320, 2021. DOI: 10.3390/cells10092320.