

BIOMARCADORES GENÉTICOS E DIAGNÓSTICO PRECOCE DO MELANOMA CUTÂNEO: PERSPECTIVAS PARA A DERMATOLOGIA DE PRECISÃO

GENETIC BIOMARKERS AND EARLY DIAGNOSIS OF CUTANEOUS
MELANOMA: PERSPECTIVES FOR PRECISION DERMATOLOGY

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 19/09/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/789784481](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/789784481)

Rosmery Hysleyne Uzcategui Ortega¹

María Angélica Uzcategui Ortega²

Pedro David Hernández Carreño³

RESUMO

O melanoma cutâneo representa uma das neoplasias dermatológicas de maior relevância clínica em razão de seu elevado potencial metastático e da influência direta do diagnóstico precoce sobre a sobrevida dos pacientes. Nesse contexto, a identificação de biomarcadores genéticos tem ampliado as possibilidades de detecção em estágios iniciais, favorecendo abordagens diagnósticas mais precisas e individualizadas. Este artigo tem como objetivo analisar as contribuições dos biomarcadores genéticos para o diagnóstico precoce do melanoma cutâneo, destacando seu papel na estratificação de risco, na caracterização molecular das lesões e no suporte à tomada de decisão clínica na dermatologia de precisão. A discussão fundamenta-se em evidências científicas recentes acerca das alterações genéticas associadas à tumorigênese melanocítica, bem como dos avanços em técnicas de sequenciamento molecular e medicina personalizada. A literatura indica que a integração entre dados genômicos, avaliação clínica, dermatoscopia, histopatologia e métodos diagnósticos complementares pode aumentar a precisão da investigação de casos selecionados, sobretudo em lesões melanocíticas ambíguas e em indivíduos com suspeita de predisposição hereditária. Entretanto, os biomarcadores atualmente disponíveis não substituem o exame clínico, a dermatoscopia e a avaliação histopatológica, e sua utilidade varia conforme a finalidade diagnóstica, prognóstica ou preditiva. Conclui-se que a incorporação criteriosa de biomarcadores genéticos à prática dermatológica representa uma estratégia promissora para fortalecer a prevenção secundária, aperfeiçoar a estratificação de risco e consolidar a dermatologia de precisão, desde que sustentada por validação clínica, padronização laboratorial e interpretação multiprofissional.

Palavras-chave: Melanoma cutâneo; biomarcadores genéticos;

diagnóstico precoce; dermatologia de precisão; medicina personalizada.

ABSTRACT

Cutaneous melanoma is one of the most clinically relevant dermatologic malignancies because of its high metastatic potential and the direct influence of early diagnosis on patient outcomes. In this context, the identification of genetic biomarkers has expanded the possibilities for molecular characterization, risk stratification, and more individualized diagnostic approaches. This article analyzes the contribution of genetic biomarkers to the early diagnosis of cutaneous melanoma, emphasizing their role in hereditary risk assessment, molecular characterization of melanocytic lesions, and clinical decision support within precision dermatology. The discussion is based on recent scientific evidence regarding genetic alterations associated with melanocytic tumorigenesis and advances in sequencing technologies and personalized medicine. Current evidence indicates that integrating genomic data with clinical assessment, dermoscopy, histopathology, and ancillary diagnostic methods may improve diagnostic precision in selected situations, particularly in histopathologically ambiguous melanocytic lesions and in individuals with suspected hereditary predisposition. However, currently available biomarkers do not replace clinical examination, dermoscopy, or histopathologic assessment, and their usefulness differs according to whether the intended purpose is diagnostic, prognostic, or predictive. The careful incorporation of genetic biomarkers into dermatologic practice is therefore a promising strategy to strengthen secondary prevention, refine risk stratification, and advance precision dermatology, provided that clinical validation, laboratory standardization, and multidisciplinary interpretation are ensured.

Keywords: Cutaneous melanoma; genetic biomarkers; early diagnosis; precision dermatology; personalized medicine.

1. INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo é uma neoplasia biologicamente heterogênea cuja gravidade clínica decorre menos de sua frequência absoluta entre os cânceres de pele do que de sua capacidade de invasão e disseminação metastática. A evolução terapêutica das últimas décadas modificou significativamente o manejo da doença avançada, sobretudo com imunoterapia e terapias direcionadas, mas o diagnóstico em fase localizada continua sendo uma das estratégias mais importantes para reduzir morbidade e mortalidade. Na prática dermatológica, esse diagnóstico se apoia inicialmente na história clínica, na inspeção cutânea e na dermatoscopia, sendo confirmado por biópsia e avaliação anatomopatológica. Diretrizes contemporâneas reforçam que a caracterização molecular tem papel clínico consolidado sobretudo em estágios de maior risco e na seleção de tratamento sistêmico, enquanto seu emprego em estágios iniciais exige indicação mais seletiva (Amaral et al., 2025). Assim, discutir biomarcadores genéticos no diagnóstico precoce requer distinguir claramente o que já integra a prática assistencial do que permanece em fase de validação translacional.

A necessidade dessa distinção é particularmente importante porque o termo “biomarcador” abrange fenômenos muito diferentes. Uma variante germinativa em CDKN2A pode indicar predisposição hereditária e justificar vigilância intensificada; uma mutação somática em BRAF pode caracterizar biologicamente um tumor e orientar tratamento em cenários apropriados; alterações no promotor de TERT, perdas de CDKN2A ou padrões de número de

cópias podem apoiar a interpretação de lesões melanocíticas histologicamente difíceis; perfis de expressão gênica podem estimar risco prognóstico; e o DNA tumoral circulante pode sinalizar doença residual ou recorrência. Esses usos não são intercambiáveis. Chamar todos eles de “diagnóstico precoce” sem especificar a finalidade produz uma impressão de maturidade clínica maior do que a evidência permite. A dermatologia de precisão depende exatamente do movimento contrário: definir para cada teste a pergunta clínica, o tipo de amostra, a população na qual foi validado, sua sensibilidade, especificidade, valor incremental e consequências reais para a decisão médica (Xu et al., 2026).

O conhecimento molecular do melanoma se expandiu de forma decisiva com estudos genômicos de grande escala. O Cancer Genome Atlas classificou melanomas cutâneos em quatro grupos moleculares principais — BRAF mutado, RAS mutado, NF1 mutado e triplo selvagem — a partir da análise integrada de DNA, RNA e proteínas, fornecendo uma estrutura que permanece central para compreender a heterogeneidade biológica da doença (Cancer Genome Atlas Network, 2015). Posteriormente, estudos de evolução tumoral demonstraram que a melanomagenese não resulta de uma única alteração genética capaz de separar, isoladamente, nevo benigno de melanoma, mas de acúmulo progressivo e seleção de eventos moleculares em vias relacionadas à sinalização MAPK, manutenção telomérica, controle do ciclo celular e estabilidade genômica. Shain et al. (2015), ao sequenciarem áreas de melanomas e lesões precursoras adjacentes, mostraram uma evolução escalonada na qual alterações iniciais podem estar presentes em lesões benignas, enquanto outros eventos surgem em fases intermediárias e invasivas.

Essa evolução genética explica por que biomarcadores conhecidos por sua relevância terapêutica nem sempre são bons marcadores diagnósticos de malignidade. A mutação BRAF V600E, por exemplo, participa da ativação da via MAPK e é frequente em melanomas, mas também ocorre em nevos melanocíticos comuns; sua presença isolada, portanto, não estabelece diagnóstico de melanoma. Alterações de NRAS apresentam problema semelhante. Em contraste, determinadas mutações do promotor de TERT, perda bialélica de CDKN2A e padrões complexos de alterações cromossômicas tendem a aparecer em etapas mais avançadas da transformação e podem acrescentar evidência em casos selecionados. A utilidade clínica deriva menos da frequência de uma mutação do que da relação entre essa alteração e a pergunta diagnóstica específica. Essa perspectiva é coerente com a revisão sistemática e metanálise genômica de Hoang et al. (2026), que encontrou BRAF, TERT, TP53, NRAS e NF1 entre os genes frequentemente alterados no melanoma cutâneo, além de diferenças entre tumores primários e metastáticos.

Outro componente do diagnóstico precoce é reconhecer indivíduos cuja probabilidade pré-teste de melanoma é substancialmente maior. A maioria dos melanomas é esporádica e resulta de interação entre susceptibilidade individual, exposição ultravioleta, número de nevos, fenótipo pigmentário, idade e outros fatores. Entretanto, uma parcela de pacientes apresenta agregação familiar ou síndromes hereditárias associadas a variantes de alta penetrância. CDKN2A constitui o gene de predisposição familiar mais bem estabelecido, ao lado de alterações menos frequentes em CDK4, BAP1 e POT1; variantes em MITF e MC1R podem contribuir para risco em diferentes magnitudes e contextos (Zheng; Sarin, 2024). O valor do teste germinativo, nesse cenário, não consiste em diagnosticar uma

lesão presente, mas em identificar indivíduos que podem se beneficiar de aconselhamento genético, vigilância dermatológica mais estruturada e rastreamento de neoplasias associadas quando indicado.

A integração entre risco hereditário e diagnóstico dermatológico também deve evitar interpretações deterministas. Uma variante patogênica de predisposição aumenta risco, mas não significa que toda lesão pigmentada seja melanoma; inversamente, a ausência de mutação germinativa conhecida não elimina risco em famílias com agregação da doença. Funchain et al. (2024), estudando indivíduos com melanoma selecionados segundo história pessoal ou familiar de câncer, encontraram variantes germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes relacionados e não tradicionalmente relacionados ao melanoma, ilustrando como painéis amplos podem revelar achados clinicamente acionáveis, mas também como a interpretação depende fortemente do critério de seleção da população. A extrapolação desses resultados para rastreamento populacional indiscriminado seria inadequada. O teste genético tem maior utilidade quando inserido em avaliação clínica e aconselhamento especializados.

A histopatologia continua ocupando posição central porque o diagnóstico de melanoma é morfológico e contextual. A maioria das lesões melanocíticas pode ser classificada com segurança por correlação clínico-patológica, mas existe um subconjunto de tumores com sobreposição entre padrões benignos e malignos, especialmente em neoplasias spitzoides, nevoides, lesões associadas a nevos azuis, tumores com características profundas ou amostras parciais. Nesses casos, testes complementares podem reduzir incerteza, desde que interpretados como evidência adicional e não

como substitutos do julgamento dermatopatológico. Revisões contemporâneas sobre testes ancilares enfatizam o uso sequencial e orientado por problema de imunohistoquímica, FISH, análise de número de cópias, perfis de expressão e sequenciamento, reconhecendo que nenhum ensaio isolado possui sensibilidade e especificidade perfeitas (Hosler; Murphy, 2023).

Diante desse cenário, a questão norteadora deste artigo é: de que maneira biomarcadores genéticos germinativos, somáticos e de expressão podem contribuir para a identificação precoce, a caracterização molecular e a estratificação de risco do melanoma cutâneo, e quais limites impedem sua utilização indiscriminada como substitutos dos métodos clínicos e histopatológicos estabelecidos? O objetivo geral consiste em analisar criticamente o papel desses biomarcadores na dermatologia de precisão. Como objetivos específicos, busca-se discutir a arquitetura genômica do melanoma, diferenciar marcadores de susceptibilidade, diagnóstico, prognóstico e predição terapêutica, avaliar a contribuição de PRAME, TERT, alterações de número de cópias e perfis de expressão em lesões ambíguas, examinar o potencial e as limitações da biópsia líquida e do ctDNA e propor uma integração clinicamente prudente entre genômica, dermatoscopia, histopatologia e aconselhamento genético.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido como revisão sistematizada qualitativa com síntese narrativa, formato escolhido em razão da heterogeneidade dos objetos incluídos sob a expressão “biomarcadores genéticos do melanoma”. Foram articuladas evidências sobre predisposição germinativa, mutações somáticas,

alterações cromossômicas, expressão gênica, imunohistoquímica de proteínas relacionadas à expressão tumoral, sequenciamento de nova geração, biópsia líquida e perfis prognósticos. Esses campos diferem quanto ao tipo de amostra, desfecho, estágio da doença, população e finalidade clínica, o que inviabiliza uma única síntese quantitativa própria sem misturar testes que respondem a perguntas distintas. A estratégia narrativa foi utilizada para comparar a validade e a aplicabilidade de cada categoria de biomarcador e, principalmente, para separar evidência de detecção precoce de evidência prognóstica ou preditiva.

A busca bibliográfica foi atualizada até setembro de 2026 e orientada por combinações de descritores em inglês e português relacionados a “cutaneous melanoma”, “genetic biomarkers”, “molecular diagnosis”, “early detection”, “melanoma genetics”, “BRAF”, “NRAS”, “NF1”, “TERT promoter”, “CDKN2A”, “PRAME”, “gene expression profiling”, “FISH”, “comparative genomic hybridization”, “next-generation sequencing”, “liquid biopsy”, “circulating tumor DNA”, “hereditary melanoma” e “precision dermatology”. Foram priorizadas diretrizes clínicas, revisões sistemáticas, metanálises, consensos de sociedades científicas e estudos de referência que tenham definido marcos na classificação genômica ou no uso diagnóstico de testes moleculares. Estudos mais antigos foram mantidos quando permaneciam fundamentais para interpretar a evolução molecular da doença.

Foram considerados pertinentes trabalhos que abordassem pelo menos uma das seguintes funções: identificação de predisposição hereditária; distinção entre proliferações melanocíticas benignas, intermediárias e malignas; caracterização molecular de melanoma confirmado; estimativa de risco de progressão ou recorrência;

monitoramento molecular após tratamento; e seleção de terapias a partir de alterações acionáveis. Para evitar sobreposição conceitual, marcadores puramente terapêuticos foram discutidos apenas quando sua biologia contribuía para compreender a melanomagênese ou a integração da medicina de precisão. Estudos de melanoma uveal ou mucoso não foram utilizados como base para generalizações sobre melanoma cutâneo, uma vez que esses subtipos possuem arquiteturas moleculares distintas.

A análise adotou como eixo crítico a diferença entre validade analítica, validade clínica e utilidade clínica. Um ensaio pode detectar com grande precisão determinada mutação e ainda possuir valor diagnóstico limitado se essa alteração também ocorrer em lesões benignas; pode demonstrar associação estatística com recorrência sem provar que modificar condutas com base no teste melhora desfechos; e pode ter excelente desempenho em uma coorte selecionada, mas perder acurácia em populações com espectro mais amplo de lesões. Essa distinção foi aplicada particularmente aos perfis de expressão gênica, ao ctDNA e aos testes moleculares de lesões histologicamente ambíguas. A interpretação privilegiou resultados de validação externa e recomendações de consenso, evitando tratar produtos comerciais ou biomarcadores experimentais como equivalentes a práticas já incorporadas às diretrizes.

3. BASES GENÉTICAS DA MELANOMAGÊNESE CUTÂNEA

A transformação maligna dos melanócitos é um processo multietapas que envolve interação entre alterações genéticas, ambiente e contexto celular. A radiação ultravioleta produz dano ao DNA e assinaturas mutacionais características, mas não existe uma

sequência única aplicável a todos os melanomas. A classificação genômica do Cancer Genome Atlas demonstrou que tumores cutâneos podem ser agrupados em subtipos BRAF, RAS, NF1 e triplo selvagem, cada um com combinações distintas de alterações e características biológicas (Cancer Genome Atlas Network, 2015). Essa classificação foi desenvolvida principalmente a partir de melanomas primários e metastáticos já estabelecidos e possui grande importância para biologia tumoral e oncologia de precisão, mas não deve ser confundida com um algoritmo de diagnóstico de lesões pigmentadas. Ela mostra, sobretudo, que o melanoma é um conjunto molecularmente heterogêneo de doenças relacionadas.

BRAF e NRAS ocupam posição central por ativarem a via MAPK, responsável por sinalização de proliferação e sobrevivência celular. Entretanto, a presença dessas mutações em etapas iniciais da proliferação melanocítica ilustra uma regra essencial para o diagnóstico molecular: evento oncogênico não é sinônimo de malignidade. Nevos comuns podem apresentar BRAF V600E, e nevos congênitos frequentemente se associam a NRAS, sem que isso implique comportamento maligno. Shain et al. (2015) demonstraram que alterações iniciadoras da via MAPK podem estar presentes em componentes benignos, enquanto alterações adicionais são selecionadas durante a progressão para lesões intermediárias, melanoma in situ e doença invasiva. Assim, BRAF e NRAS possuem grande valor para classificação e tratamento, mas baixa especificidade quando utilizados isoladamente para distinguir nevo de melanoma.

A ativação da telomerase representa um passo biologicamente distinto. Mutações do promotor de TERT criam novos sítios de ligação para fatores de transcrição e aumentam a expressão da

telomerase, favorecendo manutenção telomérica e imortalidade replicativa. Estudos de progressão indicam que alterações de TERT podem surgir após eventos iniciadores da via MAPK e participar da transição para estágios biologicamente mais avançados (Shain et al., 2015; Motaparthi et al., 2020). Essa posição na evolução molecular ajuda a explicar por que mutações de hotspot no promotor de TERT têm sido exploradas como marcador ancilar de malignidade em lesões melanocíticas difíceis. Ainda assim, sua presença não é absolutamente exclusiva do melanoma, e o teste precisa ser interpretado dentro do contexto morfológico e clínico.

Thomas et al. (2019) avaliaram o status do promotor de TERT em melanomas primários, nevos e proliferações melanocíticas diagnosticamente problemáticas. No conjunto estudado, mutações hotspot foram muito mais frequentes nos melanomas do que nos nevos, resultando em alta especificidade para malignidade. Esse achado sustenta a utilização de TERT como evidência adicional quando a histomorfologia é inconclusiva. O limite, contudo, está na sensibilidade incompleta: um melanoma sem mutação de TERT continua podendo ser melanoma. A ausência do biomarcador não funciona como teste de exclusão, e a presença deve ser ponderada com idade, local anatômico, exposição solar, subtipo histológico e demais alterações moleculares. Essa assimetria entre valor positivo e negativo é característica de vários testes ancilares em dermatopatologia.

CDKN2A desempenha papel duplo, por aparecer tanto como gene de predisposição germinativa quanto como alvo de inativação somática. O locus 9p21 codifica proteínas envolvidas no controle do ciclo celular, especialmente p16INK4A e p14ARF, e sua perda funcional favorece progressão tumoral. Em famílias com

predisposição hereditária, variantes patogênicas germinativas de CDKN2A estão associadas a risco elevado de melanoma e, em alguns contextos, de câncer pancreático. Já em tumores, deleções homozigóticas ou inativação bialélica tendem a representar eventos de progressão, podendo acrescentar preocupação diagnóstica em determinadas lesões ambíguas. É essencial separar os dois cenários, pois a pesquisa germinativa responde a uma pergunta de risco individual e familiar, enquanto a avaliação somática responde à biologia de uma lesão específica.

NF1 representa outro componente relevante da heterogeneidade. A neurofibromina funciona como regulador negativo de RAS, e mutações de perda de função podem manter a ativação de sinalização oncogênica. Melanomas NF1-mutados tendem a ocorrer em contextos de maior dano solar crônico e apresentam alta carga mutacional, embora essas associações não devam ser utilizadas isoladamente para classificar lesões. KIT, por sua vez, possui relevância maior em determinados melanomas acral e de mucosa do que no melanoma cutâneo superficial clássico. Essa variação entre subtipos reforça a inadequação de painéis moleculares interpretados sem considerar local anatômico e via etiológica. A classificação moderna do melanoma passou a integrar características de exposição solar, morfologia e genética exatamente porque o significado de uma mutação depende do contexto em que ocorre.

A metanálise genômica de Hoang et al. (2026), com 99 publicações, mais de dez mil amostras de melanoma cutâneo primário e milhares de amostras metastáticas, confirmou que BRAF, TERT, TP53, NRAS e NF1 estão entre os genes mais frequentemente alterados, além de demonstrar diferenças entre doença primária e

metastática. Esses achados são valiosos para compreender evolução e seleção clonal, mas também alertam contra a ideia de um marcador universal. A prevalência de determinadas alterações muda com o estágio, com o subtipo e com a técnica de sequenciamento; portanto, resultados obtidos em doença metastática não podem ser transferidos diretamente para triagem de lesões iniciais. A dermatologia de precisão exige modelos que incorporem estágio e contexto biológico, e não apenas catálogos de mutações.

Em termos diagnósticos, a principal consequência desse conhecimento é reconhecer que a malignidade melanocítica tende a ser melhor representada por padrões combinados do que por alterações isoladas. Mutações acionadoras iniciais, ativação telomérica, perdas de supressores tumorais e instabilidade cromossômica formam um contínuo biológico. Testes capazes de avaliar múltiplas regiões genômicas, número de cópias ou assinaturas de expressão podem, em situações selecionadas, capturar melhor esse processo do que a pesquisa de um único gene. Ainda assim, quanto mais complexo o painel, maior a necessidade de validação, bioinformática e interpretação especializada, pois variantes de significado incerto, alterações subclonais e heterogeneidade intratumoral podem dificultar uma resposta binária entre benignidade e malignidade.

4. BIOMARCADORES PARA RISCO, DIAGNÓSTICO E ESTRATIFICAÇÃO PRECOCE

A primeira aplicação clinicamente relevante dos biomarcadores genéticos na prevenção secundária do melanoma ocorre antes mesmo de existir uma lesão suspeita: a identificação de indivíduos com predisposição hereditária. Revisões atuais classificam CDKN2A,

CDK4, BAP1 e POT1 entre genes de alta penetrância, enquanto MITF e MC1R contribuem em graus diferentes para susceptibilidade (Zheng; Sarin, 2024). A indicação de teste germinativo deve considerar história pessoal, múltiplos melanomas primários, idade de aparecimento, padrão familiar e associação com outras neoplasias. O benefício potencial é reorganizar a vigilância e o aconselhamento, não predizer com certeza quem desenvolverá melanoma. Em famílias de alto risco, a dermatologia de precisão combina genética com exame periódico, dermatoscopia, fotografia corporal total e educação para autoexame, mantendo o acompanhamento clínico como elemento central.

Essa estratégia também evidencia a diferença entre risco relativo e diagnóstico. Uma pessoa com variante patogênica em CDKN2A pode permanecer sem melanoma durante longo período, enquanto indivíduos sem variantes de alta penetrância podem desenvolver a doença por combinação de fatores ambientais e poligênicos. Painéis germinativos amplos podem identificar variantes inesperadas, como mostrou Funchain et al. (2024), mas o rendimento depende da seleção da coorte e pode gerar variantes de significado incerto. A comunicação desses resultados deve evitar ansiedade desnecessária e decisões desproporcionais. O aconselhamento genético é parte do processo porque traduz risco molecular em recomendações proporcionais e discute implicações para familiares, privacidade e rastreamento de tumores associados.

No tecido tumoral, um dos biomarcadores mais utilizados como apoio diagnóstico é PRAME, antígeno preferencialmente expresso em melanoma. Embora PRAME seja detectado por imunohistoquímica e, portanto, não constitua uma mutação genética, sua expressão deriva de programas moleculares tumorais

e integra o conjunto de biomarcadores de precisão em dermatopatologia. Lezcano et al. (2018) demonstraram expressão difusa em parcela expressiva de melanomas e expressão ausente ou limitada na maioria dos nevos, estimulando sua utilização em lesões ambíguas. A facilidade técnica, o custo relativamente menor e a preservação da arquitetura histológica tornaram PRAME uma ferramenta particularmente atraente como teste ancilar de primeira linha em muitos laboratórios (Lezcano et al., 2018; Lezcano; Jungbluth; Busam, 2021).

Entretanto, PRAME não é um marcador absoluto. Kunc et al. (2023), em metanálise de acurácia diagnóstica com 26 estudos e 2.915 lesões melanocíticas, encontrou desempenho útil, mas incompleto, com sensibilidade inferior à especificidade e pior desempenho em tumores spitzoides. Isso significa que positividade difusa pode aumentar a suspeita de melanoma em contexto apropriado, enquanto negatividade não exclui malignidade. Além disso, alguns nevos podem expressar PRAME e alguns melanomas podem ser negativos. O marcador deve ser integrado à morfologia, ao padrão de coloração e, quando necessário, a outros testes moleculares. Essa limitação é pedagogicamente importante porque ilustra como a medicina de precisão trabalha com probabilidades condicionais e não com marcadores infalíveis.

Alterações do promotor de TERT oferecem outro exemplo de biomarcador com valor diagnóstico potencial. Thomas et al. (2019) observaram alta especificidade para melanoma em comparação a nevos no conjunto avaliado, sugerindo que a identificação de hotspot mutacional em uma proliferação controvertida deve aumentar a preocupação com malignidade. Motaparathi et al. (2020), em revisão dedicada a TERT, também enfatizaram seu papel na

patogênese, diagnóstico e prognóstico. A utilidade é maior quando a mutação aparece como evento secundário em uma lesão cujo padrão morfológico já suscita dúvida, e não como teste de rastreamento em qualquer nevo. O custo e a disponibilidade, a sensibilidade incompleta e a existência de exceções impedem sua utilização isolada como critério definitivo.

A análise de alterações no número de cópias constitui outra estratégia para distinguir nevos, que tendem a apresentar genomas relativamente estáveis, de melanomas, nos quais múltiplos ganhos e perdas cromossômicas são mais frequentes. FISH utiliza sondas direcionadas a regiões selecionadas, enquanto hibridização genômica comparativa e arrays de SNP permitem avaliação mais ampla do genoma. Esses testes podem ser particularmente úteis em lesões com histomorfologia ambígua, mas possuem limitações relacionadas à seleção de regiões, quantidade de tecido, heterogeneidade tumoral, custo e interpretação. Hosler e Murphy (2023) ressaltam que a maioria das lesões não necessita de ensaio molecular e que o uso ancilar deve ser guiado por uma pergunta diagnóstica específica.

O sequenciamento de nova geração amplia essa abordagem ao permitir análise simultânea de mutações, inserções, deleções e, dependendo da plataforma, alterações de número de cópias e fusões. Em tumores spitzoides, por exemplo, a identificação de fusões de quinases e de eventos secundários pode ajudar a organizar categorias biológicas que são difíceis de reconhecer apenas pela morfologia. Em melanomas confirmados, NGS é especialmente útil para caracterização de alvos terapêuticos e da heterogeneidade genômica. Contudo, como ferramenta de diagnóstico precoce, seu valor depende de critérios interpretativos

robustos. Detectar BRAF, HRAS ou outras alterações iniciadoras não basta para provar malignidade; o painel precisa ser interpretado à luz do tipo de lesão e do conjunto de eventos moleculares.

Perfis de expressão gênica acrescentaram uma camada distinta ao campo. Alguns ensaios são destinados a ajudar na classificação de lesões melanocíticas ambíguas, enquanto outros foram desenvolvidos para prognóstico de melanomas já diagnosticados. Essa diferença é frequentemente obscurecida na comunicação comercial. A revisão de Marchetti et al. (2020) sobre testes prognósticos em melanoma localizado encontrou variação de desempenho por estágio e qualidade de evidência baixa ou muito baixa em parte da literatura, sobretudo para pacientes com estágio I. Em 2025, o consenso da Society of Surgical Oncology concluiu que, embora perfis de expressão tenham potencial para estratificação, a evidência de utilidade clínica permanece insuficiente para substituir fatores clinicopatológicos estabelecidos ou determinar isoladamente decisões como biópsia de linfonodo sentinela, vigilância e terapia adjuvante (Bartlett et al., 2025).

Essa distinção reforça um princípio essencial: um marcador prognóstico não é automaticamente um marcador de diagnóstico precoce. Um ensaio pode estimar risco de recorrência após a confirmação histológica sem ajudar a detectar o tumor antes da biópsia. Da mesma forma, um marcador preditivo de resposta terapêutica pode ser crucial em doença avançada e praticamente irrelevante para diferenciar nevo de melanoma. A avaliação científica deve especificar a função de cada biomarcador e evitar que o entusiasmo com medicina personalizada produza expansão indevida de indicações. Na prática, a precisão decorre do teste certo

para a pergunta certa, e não do maior número possível de testes por paciente.

5. TECNOLOGIAS MOLECULARES E INTEGRAÇÃO COM O DIAGNÓSTICO DERMATOLÓGICO

O diagnóstico precoce do melanoma começa fora do laboratório molecular. A identificação de uma lesão suspeita depende de exame cutâneo, história de mudança, padrões clínicos e dermatoscópicos e, em pacientes de alto risco, comparação longitudinal com fotografias e registros anteriores. Quando existe suspeita suficiente, a biópsia adequada fornece tecido para avaliação histopatológica e para medidas fundamentais como espessura de Breslow, ulceração e outros parâmetros de estadiamento. A diretriz da ESMO mantém a avaliação anatomopatológica como eixo do diagnóstico e recomenda caracterização molecular de mutações acionáveis principalmente em doença de maior risco e estágios avançados, não como rastreamento molecular indiscriminado de melanoma inicial (Amaral et al., 2025). Portanto, a tecnologia genética deve entrar no fluxo em pontos de decisão definidos.

Em lesões melanocíticas claramente benignas ou claramente malignas, testes ancilares geralmente acrescentam pouco e podem introduzir resultados discordantes que confundem a interpretação. O maior benefício potencial surge na zona de incerteza, quando dermatopatologistas experientes reconhecem características conflitantes ou quando uma amostra parcial não permite conclusão segura. Nessa situação, uma estratégia escalonada pode começar com revisão morfológica e imunohistoquímica, avançar para PRAME e outros marcadores conforme a hipótese, e utilizar FISH, análise de número de cópias ou NGS quando a resposta possa modificar

manejo. Hosler e Murphy (2023) defendem justamente a seleção do teste segundo a questão específica e as diferenças tecnológicas entre os ensaios.

FISH tem como vantagem a possibilidade de detectar alterações cromossômicas recorrentes em amostras relativamente pequenas e com tempo de resposta compatível com a rotina, mas sua cobertura é limitada às sondas escolhidas. Um resultado negativo não significa genoma normal, e um resultado positivo deve ser confrontado com morfologia e subtipo. Métodos de array oferecem cobertura mais ampla e podem identificar múltiplos ganhos e perdas, porém exigem maior quantidade e qualidade de DNA e interpretação bioinformática. O NGS, por sua vez, pode detectar simultaneamente eventos diversos e é especialmente informativo quando se suspeita de tumores com assinaturas moleculares específicas. Nenhuma dessas plataformas produz uma verdade independente da amostra; todas dependem da proporção tumoral, da qualidade do material e da representatividade da área selecionada.

A biópsia líquida representa uma fronteira diferente porque busca informações tumorais em sangue ou outros fluidos, reduzindo dependência de novas biópsias teciduais. O DNA tumoral circulante corresponde a fragmentos de DNA derivados de células neoplásicas presentes em meio ao DNA livre circulante total. Técnicas como PCR digital e NGS ultrassensível podem detectar variantes específicas e acompanhar sua dinâmica. Em melanoma avançado, ctDNA tem mostrado associação com carga tumoral, resposta terapêutica e evolução. Slusher, Jones e Nonaka (2024) descrevem aplicações diagnósticas e prognósticas promissoras, mas também reconhecem que a baixa quantidade de material tumoral em doença inicial limita

a sensibilidade justamente no cenário em que “diagnóstico precoce” seria mais desejável.

Essa limitação biológica é decisiva. Um melanoma pequeno e localizado pode liberar quantidade de DNA tumoral abaixo do limite de detecção, de modo que um resultado negativo de ctDNA não exclui doença cutânea inicial. A biópsia líquida, portanto, não está pronta para substituir dermatoscopia ou biópsia de lesão suspeita. Seu desenvolvimento mais avançado encontra-se no monitoramento de doença residual molecular, recorrência e resposta após tratamento. De Simoni et al. (2024), revisando ctDNA em melanoma não metastático ressecado, mostraram ampla variação de sensibilidade e especificidade entre estudos e destacaram que ensaios clínicos destinados a demonstrar utilidade de decisões guiadas por ctDNA ainda estão em andamento. O biomarcador é promissor, mas sua incorporação rotineira depende de padronização e evidência de benefício clínico.

Além do ctDNA, investiga-se RNA circulante, microRNAs, células tumorais circulantes, vesículas extracelulares e assinaturas de metilação. Essas abordagens têm potencial para aumentar sensibilidade combinando diferentes sinais biológicos, mas enfrentam dificuldades de reprodutibilidade pré-analítica, baixa abundância, diferenças entre plataformas e ausência de pontos de corte universalmente validados. A revisão contemporânea de Xu et al. (2026) situa essas tecnologias dentro de um ecossistema mais amplo de biomarcadores genéticos, imunes, proteômicos e digitais. O futuro provavelmente será multimodal, mas a transição de uma assinatura experimental para teste assistencial exige demonstrar desempenho em coortes independentes e, idealmente, impacto sobre decisões e desfechos.

A inteligência artificial aplicada à imagem dermatológica e à patologia digital pode potencializar essa integração, embora não seja biomarcador genético em sentido estrito. Sistemas computacionais podem quantificar características dermatoscópicas ou histológicas e, futuramente, combinar esses sinais com dados genômicos. O risco é supor que a junção de múltiplas fontes produz automaticamente melhor diagnóstico. Modelos multimodais podem sofrer viés de seleção, overfitting e perda de desempenho quando aplicados a populações diferentes daquelas utilizadas para treinamento. Dermatologia de precisão exige validação externa, diversidade de tons de pele e contextos clínicos e transparência sobre como cada componente contribui para a decisão.

Do ponto de vista organizacional, a implementação de testes moleculares também depende de infraestrutura. NGS requer controle de qualidade, extração adequada, bioinformática, curadoria de variantes e profissionais capazes de emitir laudos interpretativos. A diretriz ESMO recomenda que análises moleculares acionáveis sejam realizadas em instituições com certificação, controle de qualidade e conhecimento bioinformático apropriado (Amaral et al., 2025). Em sistemas de saúde com recursos limitados, o desafio é ainda maior: testes de alto custo não devem substituir intervenções de comprovado impacto, como acesso oportuno ao dermatologista, biópsia adequada e anatomopatologia de qualidade. Precisão sem equidade pode aumentar diferenças de acesso ao diagnóstico precoce.

6. DERMATOLOGIA DE PRECISÃO: DA SUSCEPTIBILIDADE À DECISÃO CLÍNICA

A dermatologia de precisão pode ser compreendida como utilização integrada de características clínicas, fenotípicas, genéticas, histopatológicas e ambientais para ajustar prevenção, diagnóstico e tratamento ao perfil individual. No melanoma, essa abordagem começa pela estratificação de risco. História familiar, número de nevos, fototipo, exposição solar, melanomas prévios e variantes germinativas podem identificar grupos nos quais a vigilância deve ser intensificada. A genômica não substitui essas informações; acrescenta uma camada quando a probabilidade de síndrome hereditária é suficiente para justificar investigação. O valor real do teste está na mudança de manejo que ele permite, e não no simples conhecimento de uma variante.

Para pacientes com suspeita de melanoma hereditário, uma abordagem de precisão inclui aconselhamento pré-teste, seleção apropriada do painel e planejamento pós-teste. CDKN2A merece destaque por sua associação com melanoma familiar e, em algumas famílias, câncer pancreático; BAP1 pode integrar síndrome com tumores melanocíticos, melanoma uveal, mesotelioma e carcinoma renal; POT1 e CDK4 apresentam fenótipos mais raros. Zheng e Sarin (2024) ressaltam que genes de penetrância alta, moderada e baixa contribuem de maneira distinta para risco. Assim, um painel amplo pode ser útil em famílias selecionadas, mas também aumenta a chance de resultados de significado incerto e de achados secundários, reforçando a necessidade de aconselhamento.

Uma segunda dimensão de precisão ocorre na própria lesão. A decisão sobre um tumor melanocítico ambíguo pode incorporar idade, localização, arquitetura, citologia, maturação, mitoses, imunofenótipo, PRAME, alterações de número de cópias e mutações selecionadas. O objetivo não é substituir a histopatologia por uma

pontuação molecular, mas reduzir incerteza quando o conjunto morfológico não é suficiente. Em casos complexos, resultados discordantes podem permanecer e exigir linguagem diagnóstica que reconheça incerteza biológica. A medicina de precisão também precisa ser precisa sobre os limites do conhecimento; forçar classificações binárias quando a evidência é intermediária pode produzir falsa segurança.

Após o diagnóstico de melanoma, a genômica muda de função. BRAF V600 passa a ser relevante para opções terapêuticas em estágios apropriados, enquanto NRAS, KIT, NTRK e outras alterações podem orientar ensaios ou estratégias em contextos específicos. A ESMO recomenda testagem de mutações acionáveis em melanoma estágio III ou IV e considera avaliação em doença clínica IIB-IIC de alto risco, enquanto não recomenda testagem molecular rotineira em estágios I ou IIA apenas para caracterização (Amaral et al., 2025). Essa gradação evidencia que o mesmo biomarcador possui utilidade diferente conforme o estágio. Na doença precoce, a pergunta principal é diagnóstico e risco; na doença avançada, o foco passa a incluir seleção terapêutica.

Perfis de expressão prognóstica ocupam posição intermediária porque prometem refinar risco dentro de estágios anatômicos. Entretanto, a literatura disponível ainda exige cautela. Marchetti et al. (2020) identificaram baixa a muito baixa qualidade de evidência em parte dos estudos e desempenho variável por estágio. O consenso da Society of Surgical Oncology de 2025, após revisar a literatura, concluiu que os testes não devem substituir estadiamento clinicopatológico nem guiar isoladamente biópsia de linfonodo sentinela, vigilância ou terapia adjuvante (Bartlett et al., 2025). A implicação prática é que informação molecular pode ser

complementar, mas ainda não justifica abandonar parâmetros validados.

A dimensão temporal também é relevante. Biomarcadores teciduais oferecem uma fotografia molecular de determinada amostra; ctDNA e outros marcadores circulantes podem oferecer séries temporais. Essa possibilidade é atraente para detectar doença residual ou recorrência antes de manifestações radiológicas, mas o ganho temporal só é clinicamente valioso se existir ação eficaz baseada nele. De Simoni et al. (2024) enfatizam que o desenvolvimento do ctDNA em melanoma não metastático precisa demonstrar não apenas associação prognóstica, mas utilidade clínica. Detectar molecularmente uma recorrência meses antes sem mostrar que a intervenção antecipada melhora desfechos não basta para estabelecer um padrão assistencial.

Finalmente, a dermatologia de precisão exige governança de dados. Sequenciamento germinativo e tumoral produz informações sensíveis sobre o paciente e, potencialmente, familiares. Consentimento, armazenamento seguro, acesso restrito, comunicação de resultados e manejo de achados incidentais são componentes clínicos, não apenas administrativos. Em contextos com diferenças de cobertura de saúde e acesso a aconselhamento genético, a expansão de painéis deve ser acompanhada por infraestrutura ética. A precisão tecnológica precisa corresponder a precisão na indicação, na comunicação e no seguimento.

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese da literatura mostra como principal convergência que biomarcadores genéticos já transformaram profundamente a

compreensão e o tratamento do melanoma, mas seu papel no diagnóstico precoce é mais seletivo do que a expressão “medicina de precisão” pode sugerir. A caracterização de BRAF, RAS, NF1 e do grupo triplo selvagem organiza a biologia tumoral e influencia tratamento; entretanto, alterações da via MAPK também podem estar presentes em nevos e, por isso, não distinguem isoladamente benignidade de malignidade. A evolução molecular descrita por Shain et al. (2015) oferece uma explicação coerente: alterações iniciadoras aparecem antes da transformação completa, enquanto eventos associados a manutenção telomérica, perda de supressores e instabilidade genômica se acumulam durante progressão. O diagnóstico molecular precisa refletir essa temporalidade.

Uma segunda convergência é que o maior valor imediato dos testes ancilares está nas lesões melanocíticas realmente ambíguas. PRAME oferece uma ferramenta acessível e relativamente específica, mas metanálises demonstram sensibilidade imperfeita, especialmente em subgrupos como neoplasias spitzoides (Kunc et al., 2023). TERT apresenta alta especificidade em alguns conjuntos, mas não está presente em todos os melanomas (Thomas et al., 2019). FISH, arrays e NGS podem identificar padrões mais complexos, porém nenhum teste elimina por completo resultados falsos negativos, falsos positivos ou inconclusivos. O modelo mais defensável é integrado: clínica, dermatoscopia, histologia e molecularidade se corrigem mutuamente.

A terceira convergência envolve a predisposição hereditária. CDKN2A permanece como principal gene de alta penetrância em melanoma familiar, com CDK4, BAP1 e POT1 compondo um espectro menor e biologicamente diverso. A literatura recente sugere que testes germinativos podem revelar predisposição

cl clinicamente relevante em coortes selecionadas, mas o rendimento observado depende fortemente dos critérios de inclusão (Funchain et al., 2024; Zheng; Sarin, 2024). A consequência prática é favorecer critérios de encaminhamento e aconselhamento em vez de rastreamento universal. O diagnóstico precoce é beneficiado indiretamente porque pessoas com risco reconhecido podem ser acompanhadas de forma mais intensiva e longitudinal.

Uma quarta conclusão é que biomarcadores sanguíneos ainda não possuem sensibilidade suficiente para funcionar como rastreamento populacional de melanoma cutâneo inicial. O ctDNA é biologicamente atraente e tecnicamente cada vez mais detectável, mas tumores pequenos podem não liberar quantidade mensurável de DNA. A evidência é mais consistente para prognóstico, monitoramento e doença residual em pacientes já diagnosticados do que para detecção primária de lesões cutâneas em indivíduos assintomáticos (Slusher; Jones; Nonaka, 2024; De Simoni et al., 2024). Apresentar a biópsia líquida como substituta da biópsia cutânea neste momento seria ultrapassar os dados disponíveis.

A quinta convergência é que perfis de expressão precisam ser avaliados segundo a finalidade. Testes diagnósticos em lesões ambíguas e testes prognósticos em melanomas confirmados não respondem à mesma pergunta. No campo prognóstico, as revisões e consensos mais cautelosos apontam limitações de validação e de utilidade clínica, sobretudo em doença inicial. Marchetti et al. (2020) mostrou desempenho dependente do estágio e baixa qualidade da evidência em parte da literatura; Bartlett et al. (2025) recomendou que os resultados não substituam parâmetros clinicopatológicos estabelecidos. Essa discussão é fundamental porque tecnologias

comercialmente disponíveis podem difundir-se mais rapidamente do que a evidência de que melhoram desfechos.

A sexta conclusão está relacionada à heterogeneidade do melanoma. O perfil molecular varia conforme dano solar, localização e subtipo, e estudos de metanálise recentes confirmam diferenças entre tumores primários e metastáticos e entre melanoma acral e não acral (Hoang et al., 2026). Dessa forma, um biomarcador pode apresentar excelente desempenho em uma população e resultados inferiores em outra. Estudos de validação precisam incluir diversidade anatômica, étnica e de tons de pele, além de múltiplos centros. A dermatologia de precisão perde legitimidade se os testes forem calibrados apenas em populações restritas e depois aplicados universalmente.

A sétima convergência é que a qualidade pré-analítica e analítica é parte do desempenho clínico. Fixação inadequada, baixa celularidade tumoral, degradação do DNA, seleção incorreta da área para extração, profundidade de sequenciamento e bioinformática podem modificar o resultado. Diretrizes que recomendam laboratórios certificados e controle de qualidade não tratam esses aspectos como detalhes técnicos; eles definem se o biomarcador é confiável (Amaral et al., 2025). Na prática, a medicina de precisão depende tanto de infraestrutura laboratorial quanto de descoberta molecular.

A oitava conclusão é que o futuro mais plausível é multimodal. Nenhum biomarcador isolado reúne simultaneamente alta sensibilidade, alta especificidade, baixo custo, ampla disponibilidade e utilidade em todas as fases da doença. A combinação de risco germinativo, fotografia corporal, dermatoscopia digital, patologia,

PRAME, alterações genômicas e, em cenários selecionados, ctDNA pode produzir modelos mais informativos. Xu et al. (2026) descrevem justamente a tendência de integração entre biomarcadores teciduais, circulantes e digitais. Entretanto, modelos multimodais precisam demonstrar ganho incremental real sobre métodos convencionais, e não apenas maior complexidade tecnológica.

8. LIMITAÇÕES DA REVISÃO E LACUNAS CIENTÍFICAS

A principal limitação desta revisão decorre da amplitude do conceito de biomarcador genético. Susceptibilidade germinativa, diagnóstico de lesão, prognóstico, doença residual e predição terapêutica pertencem a momentos clínicos diferentes. A literatura frequentemente utiliza a palavra biomarcador de forma ampla, e a comparação entre estudos exige cuidado para não atribuir a um teste uma finalidade para a qual não foi validado. O presente artigo procurou preservar essa distinção, mas a heterogeneidade impede uma hierarquia única de todos os ensaios.

Outra limitação é que parte significativa da literatura molecular é retrospectiva e baseada em centros de referência, nos quais a prevalência de casos difíceis ou de alto risco é maior do que na prática geral. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos podem mudar substancialmente quando o teste é aplicado em populações com menor prevalência de melanoma. Estudos prospectivos multicêntricos são particularmente necessários para biomarcadores de diagnóstico precoce, pois desempenho obtido em amostras selecionadas não equivale a utilidade em rastreamento.

Há também lacunas de padronização. Diferentes estudos utilizam plataformas, genes, pontos de corte e técnicas de extração distintas, sobretudo em ctDNA e assinaturas de expressão. Mesmo PRAME apresenta variações de interpretação conforme proporção e intensidade da coloração. Para que um biomarcador seja incorporado de forma ampla, é necessário definir procedimentos reprodutíveis, controle externo de qualidade e critérios de interpretação capazes de reduzir variação interlaboratorial.

Por fim, esta revisão não foi construída com fluxo PRISMA próprio auditável e não pretende oferecer estimativas quantitativas originais. Foram priorizadas diretrizes, revisões, metanálises e estudos de referência verificáveis, mas não houve dupla triagem independente de todos os registros. A denominação revisão sistematizada qualitativa com síntese narrativa foi mantida para evitar a criação de números artificiais ou de uma aparência de revisão sistemática estrita que não corresponde ao procedimento realizado.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise realizada permite concluir que biomarcadores genéticos já ocupam posição estrutural na medicina contemporânea do melanoma, mas sua contribuição para o diagnóstico precoce precisa ser formulada com precisão. A principal mudança produzida pela genômica não foi criar um exame único capaz de detectar melanoma antes da avaliação clínica, e sim decompor a doença em camadas de susceptibilidade, evolução molecular, diagnóstico ancilar, prognóstico e predição terapêutica. Essa distinção é decisiva para evitar expectativas irreais. O exame clínico, a dermatoscopia e a histopatologia continuam sendo os pilares da detecção de uma lesão cutânea suspeita, enquanto a biologia molecular acrescenta

valor quando existe uma pergunta que não pode ser respondida adequadamente apenas por esses métodos. Em indivíduos com forte história familiar, a genética pode identificar predisposição e reorganizar a vigilância; em tumores histologicamente ambíguos, marcadores como PRAME, TERT e alterações cromossômicas podem modificar a probabilidade diagnóstica; após confirmação do melanoma, mutações acionáveis e assinaturas moleculares assumem funções prognósticas e terapêuticas. A dermatologia de precisão não substitui a clínica pela genética: integra as duas em uma sequência decisória mais informada.

A arquitetura genômica do melanoma também demonstra por que a busca por um marcador binário de malignidade é biologicamente difícil. Alterações de BRAF e NRAS podem aparecer cedo e persistir em nevos benignos, mostrando que ativação oncogênica não é suficiente para definir câncer. A progressão envolve aquisição e seleção de novos eventos, entre eles ativação telomérica por TERT, inativação de supressores como CDKN2A, alterações de TP53 e instabilidade cromossômica. O modelo de evolução proposto por Shain et al. e a classificação do Cancer Genome Atlas tornam evidente que melanomagenese é processo e não estado produzido por uma única mutação. Consequentemente, o diagnóstico molecular mais promissor tende a combinar padrões de alterações, contexto morfológico e história natural. Essa conclusão possui implicação prática direta: pedir um teste sem compreender em qual etapa biológica seu alvo costuma surgir pode produzir interpretação errada. A precisão começa pela formulação correta da pergunta clínica.

No campo da predisposição hereditária, a principal oportunidade é antecipar vigilância, e não predizer deterministicamente o futuro.

CDKN2A, CDK4, BAP1 e POT1 representam genes de alta penetrância reconhecidos, enquanto MITF, MC1R e outras variantes contribuem de maneira mais complexa para susceptibilidade. O conhecimento do risco pode justificar acompanhamento dermatológico mais frequente, fotografia corporal e atenção a neoplasias associadas, mas a decisão de testar precisa permanecer seletiva e acompanhada de aconselhamento genético. Painéis amplos ampliam a capacidade de encontrar variantes clinicamente relevantes, mas também aumentam variantes de significado incerto e achados que podem não possuir manejo bem definido. Uma estratégia responsável não mede sucesso pelo número de genes sequenciados, e sim pela capacidade de transformar informação molecular em prevenção proporcional, compreensível e segura para o paciente e sua família.

Nas lesões melanocíticas de difícil classificação, PRAME representa um exemplo concreto de como um biomarcador pode melhorar a prática sem pretender substituí-la. Sua expressão difusa favorece melanoma em muitos contextos e pode ser obtida por técnica amplamente conhecida nos laboratórios de anatomia patológica. Entretanto, a metanálise de Kunc et al. demonstra que a sensibilidade é incompleta e que neoplasias spitzoides representam um desafio particular. O mesmo raciocínio vale para TERT: mutações hotspot apresentam elevada especificidade em determinadas séries, mas sua ausência não exclui melanoma. FISH, arrays e NGS adicionam informações adicionais e podem ser particularmente úteis quando existem alterações cromossômicas ou assinaturas específicas, porém seus resultados precisam ser interpretados dentro do conjunto clinicopatológico. A consequência é um modelo hierárquico de testagem, no qual cada exame é solicitado porque possui chance real de reduzir uma incerteza relevante, e não porque a tecnologia está disponível.

A biópsia líquida e o ctDNA provavelmente ocuparão espaço crescente na oncologia do melanoma, mas seu estágio atual recomenda prudência quanto ao termo “diagnóstico precoce”. Em doença avançada, a quantidade de DNA tumoral circulante tende a ser maior e o marcador pode acompanhar resposta ou progressão. Após ressecção de doença de alto risco, a detecção de ctDNA pode identificar pacientes com maior probabilidade de recorrência e contribuir, futuramente, para estratégias adaptativas. Em melanoma pequeno e localizado, contudo, a baixa liberação de DNA limita sensibilidade. Um teste sanguíneo negativo não possui capacidade de tranquilizar diante de uma lesão dermatoscopicamente suspeita. A utilidade clínica de detectar doença residual antes da imagem também precisa ser demonstrada por ensaios nos quais a intervenção guiada pelo biomarcador melhora resultados. A inovação mais responsável é aquela que distingue promessa de padrão de cuidado.

Os perfis de expressão gênica oferecem lição semelhante. A possibilidade de resumir dezenas de genes em categorias de risco é atraente porque parece superar as limitações do estadiamento anatômico. Entretanto, revisões sistemáticas e o consenso da Society of Surgical Oncology mostram que a evidência de utilidade clínica ainda é insuficiente para permitir que esses testes substituam critérios clinicopatológicos ou determinem isoladamente decisões de biópsia de linfonodo sentinela, vigilância ou tratamento adjuvante. Esse cenário não invalida a tecnologia; define o estágio de sua maturidade. Testes prognósticos podem evoluir, incorporar novas coortes e demonstrar valor incremental, mas precisam ser avaliados por sua capacidade de mudar conduta com benefício mensurável, e não apenas por associações estatisticamente

significativas. Na dermatologia de precisão, a validação clínica é tão importante quanto a descoberta molecular.

A incorporação tecnológica deve ainda ser acompanhada por atenção à equidade. Sequenciamento, patologia molecular e aconselhamento genético exigem infraestrutura que não está distribuída de forma uniforme. Se recursos de alto custo forem incorporados sem fortalecer o acesso ao exame dermatológico, à dermatoscopia, à biópsia e à anatomopatologia de qualidade, a medicina de precisão pode aprofundar desigualdades em vez de reduzi-las. A prioridade sanitária continua sendo assegurar que lesões suspeitas sejam reconhecidas e biopsiadas em tempo adequado. A genômica agrega maior valor quando opera sobre uma base assistencial funcional. Além disso, populações diversas precisam estar representadas em estudos de validação para evitar que marcadores calibrados em grupos restritos apresentem desempenho inferior em outros contextos. Precisão científica também significa reconhecer diferenças populacionais e testar a generalização dos resultados.

Em síntese, a integração de biomarcadores genéticos ao melanoma cutâneo representa uma das áreas mais promissoras da dermatologia de precisão, mas seu impacto depende de uso orientado por evidência e finalidade. O cenário mais consistente para os próximos anos é multimodal: avaliação do risco hereditário em famílias selecionadas; monitoramento clínico e dermatoscópico de indivíduos de alto risco; histopatologia como referência para a maioria das lesões; testes ancilares moleculares para casos morfológicamente difíceis; caracterização genômica para tratamento em estágios apropriados; e biomarcadores circulantes em investigação para doença residual e acompanhamento

longitudinal. O avanço não será medido pela substituição do dermatologista ou do patologista por um teste genético, mas pela capacidade de combinar sinais independentes de modo a reduzir incerteza, evitar sobrediagnóstico e subdiagnóstico e selecionar intervenções proporcionais. Quando esses princípios são respeitados, biomarcadores deixam de ser apenas produtos de alta tecnologia e passam a funcionar como instrumentos clínicos de verdadeira medicina personalizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, T.; OTTAVIANO, M.; ARANCE, A. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 36, n. 1, p. 10-30, 2025. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.006.

BARTLETT, Edmund K.; O'DONOGHUE, Cristina; BOLAND, Genevieve et al. Society of Surgical Oncology Consensus Statement: Assessing the Evidence for and Utility of Gene Expression Profiling of Primary Cutaneous Melanoma. *Annals of Surgical Oncology*, v. 32, n. 3, p. 1429-1442, 2025. DOI: 10.1245/s10434-024-16379-2.

CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*, v. 161, n. 7, p. 1681-1696, 2015. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.044.

DE SIMONI, Edoardo; SPAGNOLO, Francesco; GANDINI, Sara et al. Circulating tumor DNA-based assessment of molecular residual disease in non-metastatic melanoma. *Cancer Treatment Reviews*, v. 129, art. 102788, 2024. DOI: 10.1016/j.ctrv.2024.102788.

FUNCHAIN, Pauline; NI, Ying; HEALD, Brandie et al. Germline cancer susceptibility in individuals with melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 91, n. 2, p. 265-272, 2024. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.11.070.

HOANG, Manh Duc; BUI, Thi Oanh; DAO, Van Tu; LE, Van Quang; LEBBÉ, Céleste; BOUSQUET, Guilhem. Genomics of Primary and Metastatic Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2026. DOI: 10.1007/s40257-026-01031-4.

HOSLER, Gregory A.; MURPHY, Kathleen M. Ancillary testing for melanoma: current trends and practical considerations. *Human Pathology*, v. 140, p. 5-21, 2023. DOI: 10.1016/j.humpath.2023.05.002.

KUNC, Michał; ŻEMIEROWSKA, Natalia; SKOWRONEK, Filip; BIERNAT, Wojciech. Diagnostic test accuracy meta-analysis of PRAME in distinguishing primary cutaneous melanomas from benign melanocytic lesions. *Histopathology*, v. 83, n. 1, p. 3-14, 2023. DOI: 10.1111/his.14904.

LEZCANO, Cecilia; JUNGBLUTH, Achim A.; BUSAM, Klaus J. PRAME Immunohistochemistry as an Ancillary Test for the Assessment of Melanocytic Lesions. *Surgical Pathology Clinics*, v. 14, n. 2, p. 165-175, 2021. DOI: 10.1016/j.path.2021.01.001.

LEZCANO, Cecilia; JUNGBLUTH, Achim A.; NEHAL, Kishwer S.; HOLLMANN, Travis J.; BUSAM, Klaus J. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *American Journal of Surgical Pathology*, v. 42, n. 11, p. 1456-1465, 2018. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001134.

MARCHETTI, Michael A.; COIT, Daniel G.; DUSZA, Stephen W. et al. Performance of Gene Expression Profile Tests for Prognosis in Patients With Localized Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*, v. 156, n. 9, p. 953-962, 2020. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1731.

MOTAPARTHI, Kiran; KIM, Jinah; ANDEA, Aleodor A.; MISSALL, Tricia A.; NOVOA, Roberto A.; VIDAL, Claudia I.; FUNG, Maxwell A.; EMANUEL, Patrick O. TERT and TERT promoter in melanocytic neoplasms: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Journal of Cutaneous Pathology*, v. 47, n. 8, p. 710-719, 2020. DOI: 10.1111/cup.13691.

SHAIN, A. Hunter; YEH, Iwei; KOVALYSHYN, Ivanka et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 20, p. 1926-1936, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1502583.

SLUSHER, Nicholas; JONES, Nicholas; NONAKA, Taichiro. Liquid biopsy for diagnostic and prognostic evaluation of melanoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 12, art. 1420360, 2024. DOI: 10.3389/fcell.2024.1420360.

THOMAS, Nancy E.; EDMISTON, Sharon N.; TSAI, Yihsuan S. et al. Utility of TERT Promoter Mutations for Cutaneous Primary Melanoma Diagnosis. *American Journal of Dermatopathology*, v. 41, n. 4, p. 264-272, 2019. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001259.

XU, Suling; HUANG, Zhixing; LI, Yanjun; LU, Lingeng; MA, Wenxue. Emerging biomarkers in melanoma: Bridging molecular discovery and precision oncology. *Cancer Letters*, v. 645, art. 218359, 2026. DOI: 10.1016/j.canlet.2026.218359.

ZHENG, Chenming; SARIN, Kavita Y. Unveiling the genetic landscape of hereditary melanoma: From susceptibility to surveillance. Cancer Treatment and Research Communications, v. 40, art. 100837, 2024. DOI: 10.1016/j.ctarc.2024.100837.

¹ Medicina, Universidad de Santander. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

² Medicina, Universidad de Santander. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

³ Medicina, Universidad de Santander. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)