

ARTIGO DE REVISÃO

Algoritmo de manejo do melanoma cutâneo metastático

Raphael Brandão Moreira¹, Rafael Aron Schmerling², Antônio Carlos Buzaid³¹ Residente Chefe de Oncologia Clínica do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes da Beneficência Portuguesa de São Paulo.² Membro Titular e Coordenador do Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes da Beneficência Portuguesa de São Paulo.³ Chefe Geral do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes da Beneficência Portuguesa de São Paulo.

PALAVRAS-CHAVES

Melanoma, quimioterapia, ipilimumabe, terapia alvo, interleucina-2

RESUMO

Nos últimos anos vários medicamentos foram aprovados para o tratamento do melanoma metastático. Inicialmente o ipilimumabe, um anticorpo monoclonal cuja ação incrementa a resposta imune, dava início a uma série de avanços na imunoterapia do melanoma metastático e ofereceu uma perspectiva de ganho de sobrevida. Após o ipilimumabe tivemos o vemurafenibe, uma droga inibidora de BRAF, que também demonstrou ganho de sobrevida para os pacientes com melanoma que tivessem a mutação desse gene. Mais do que duas novas drogas, naquele momento se estabeleciam duas frentes de ação para a melhoria do tratamento do melanoma. O vemurafenibe, representando a terapia-alvo, ofereceu reduções rápidas da massa tumoral em pacientes com tumores com mutação do BRAF. Mais recentemente, outro inibidor de BRAF, dabrafenibe, e um inibidor de MEK, trametinibe, mostrou excelente atividade anti-tumoral quando combinados. A principal característica dessa terapia alvo combinada é a sua alta taxa de resposta (40-70%), resultando em melhora imediata. Neste artigo, vamos discutir a melhor forma de integrar as opções de tratamento disponíveis atualmente, incluindo IL-2 em altas doses, bioquimioterapia, quimioterapia sistêmica, ipilimumabe e terapia-alvo em diversos cenários clínicos.

INTRODUÇÃO

Melanoma é o maior responsável pela mortalidade relacionada a câncer de pele, ainda que este represente apenas 4% dos casos¹. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se em 2014, 5890 novos casos de melanoma². Em 2012, foram registradas, 1.507 mortes. Dados históricos indicam que somente 25% dos pacientes com melanoma metastático estarão vivos em 1 ano².

Até 2010, as alternativas para o tratamento do melanoma metastático se restringiam fundamentalmente a dacarbazina isolada ou em combinação, interleucina-2 (IL-2) em altas doses e, ainda que não universalmente aceita, a combinação de quimioterapia e citocinas, denominada bioquimioterapia. Desde 2010, vêm sendo consolidado dados de novas drogas para o tratamento, o que transformou de forma substancial o cuidado e a perspectiva de tratamento destes pacientes³.

Pacientes com melanoma metastático tinham, em sua grande maioria, uma expectativa mediana de sobrevida da ordem de nove meses, e tratamentos sem qualquer base para seleção de subgrupos com maior potencial de benefício. Poucos, se tivessem ótima condição clínica e tratados em centros especializados poderiam ter a possibilidade de receber tratamentos agressivos como IL-2 em altas doses, ou bioquimioterapia, que proporcionam um potencial curativo, para uma pequena parcela de pacientes⁴.

Duas frentes de tratamento se iniciaram: uma nova modalidade de imunoterapia, chamada de inibidores de *checkpoint* imunológicos e a terapia alvo. Diferentemente da IL-2, os inibidores de CTLA-4, primeiros representantes dos inibidores de *checkpoint* imunológicos, são drogas de uso ambulatorial e com toxicidade previsível. Ademais, ao contrário da IL-2 que resulta em controle duradouro de doença em somente em 5% do pacientes e que atingem resposta completa, o ipilimumabe resulta em controle duradouro em cerca de 20% do casos e independente da resposta completa⁵.

ENVIADO: 08/09/2014 | APROVADO: 25/09/2014

Em outra frente, vêm se desenvolvendo drogas que inibem proteínas derivadas de oncogenes do melanoma. Este cenário, até então inédito em melanoma, permitiu selecionar pacientes para o uso de drogas alvo como vemurafenibe, dabrafenibe, trametinibe e imatinibe. Talvez, mais importante que a expectativa de resposta seja ainda o total descarte da droga que não apresente o alvo para a qual foi desenhada. Com uma cinética de resposta distinta da imunoterapia, a terapia alvo rapidamente foi adotada como uma alternativa importante no tratamento do melanoma metastático.

Mais recentemente, duas novas classes de inibidores de checkpoints vêm sendo estudados: os anti-PD1 e anti-PDL1. Com um baixo perfil de toxicidade e dados preliminares que sugerem alta atividade antitumoral, acredita-se que em um curto período estas drogas serão incorporadas ao armamentário do tratamento do melanoma metastático.

Com uma grande variedade de drogas, representando diferentes estratégias, surgiram novas perguntas no tratamento do melanoma. Qual a melhor sequência de drogas? É possível resgatar pacientes que tiveram progressão a uma droga com outra? A presença de uma mutação obriga o uso imediato de seu inibidor? Existe ainda papel para interleucina-2, bioquimioterapia e quimioterapia?

A melhor estratégia de integrar todas essas alternativas não está estabelecida e continua a ser um assunto de grande debate. Nesta revisão, pretendemos resumir os resultados de eficácia das várias alternativas de tratamento e discutir os algoritmos que favorecemos nos cenários clínicos mais comuns da doença metastática.

Em nossa proposta, haverá situações não contempladas pelas agências reguladoras nacionais, porém serão embasadas em dados suficientes, para sua adoção.

■ TRATAMENTOS DISPONÍVEIS ATUALMENTE

Quimioterapia

Por muitos anos, a terapia sistêmica de primeira linha para pacientes com melanoma metastático foi a dacarbazina (DTIC). Ela foi aprovada em 1975 com base apenas na taxa de resposta global, da ordem de 10 a 20 %, com um tempo mediano de resposta de 5-6 meses e uma taxa de resposta completa de 5%⁶. No entanto, em estudos mais recentes de fase III que utilizaram critérios mais acurados de avaliação de resposta, como RECIST, a taxa de resposta objetiva, ficou entre 5 e 10%, e um tempo até progressão inferior a 3 meses⁷. A temozolamida, uma pró droga que tem como metabólito um composto comum com a dacarbazina, mas com maior penetração no sistema nervoso central, não se mostrou mais eficaz que a dacarbazina⁸⁻¹⁰. Outros agentes citotóxicos com atividade no melanoma metastático incluem fotemustina, platinantes (cisplatina e carboplatina), alcalóides da vinca, taxanos e as nitrosuréis. Todos estes agentes possuem taxas de resposta objetiva que variam

de 5 a 20%. A combinação de quimioterápicos promove um aumento da taxa de resposta objetiva (cerca de 20 a 30%) em comparação com os agentes individuais, mas sem melhora da sobrevida global⁶.

IL-2 em Altas Doses

A IL-2 em altas doses (IL-2 AD) foi aprovada pelo FDA em 1998, com base em um estudo de fase II no NCI (Instituto Nacional do Câncer), que mostrou respostas completas duradouras em aproximadamente 5% dos pacientes tratados. Estes dados foram ratificados por outra série com resultados similares, executada pelo Cytokine Working Group (CWG)^{11,12}. A IL-2 é uma citocina natural que tem como papel estimular a proliferação e maturação das células T e células natural killer (NK). O uso da IL-2 recombinante em alta dose, tem como objetivo, provocar uma hiperestimulação do sistema imune, levando a morte celular das células neoplásicas. Embora a taxa de resposta global é de apenas 15%, a experiência do NCI sugere que os pacientes com doença restrita principalmente à pele e/ou linfonodos têm uma taxa de resposta muito mais elevada, próxima de 50%¹³. Ainda assim, não há biomarcadores ou estratégias claras de seleção de subgrupos com melhor potencial de cura.

A IL-2 não tem efeito em metástases cerebrais e assim é contra-indicada neste cenário. Devido a elevada toxicidade, este tratamento deve ser restrito a pacientes que têm função cardíaca, pulmonar e renal adequada, e administrada em centros com experiência nesta modalidade de tratamento.

■ BIOQUIMIOTERAPIA

A combinação de quimioterápicos, geralmente o regime CVD (cisplatina, vimblastina e dacarbazina), com IL-2 e alfainterferona (IFN), foi desenvolvido no início dos anos 90 e rotulada de bioquimioterapia. Há uma série de combinações descritas, com diversas doses e regimes. Estudos de fase II mostraram elevadas taxas de resposta global (40 a 50 %) e em cerca de 5 a 10% dos pacientes tratados se observou respostas completas duradouras. O único estudo randomizado positivo, que comparou bioquimioterapia com quimioterapia, foi realizado no MD Anderson Cancer Center. Neste estudo, um total de 190 pacientes foram randomizados para bioquimioterapia sequencial ou quimioterapia com o regime CVD. A taxa de resposta global foi significativamente maior com bioquimioterapia (48 vs. 25%; $p = 0,001$), e houve seis respostas completas no braço bioquimioterapia vs duas para o braço CVD. O tempo mediano de progressão foi de 4,9 meses para o braço bioquimioterapia em comparação com 2,4 meses para o braço CVD ($p = 0,008$). A sobrevida global mediana foi de 11,9 meses para o braço bioquimioterapia contra 9,2 meses para o braço de quimioterapia ($p = 0,03$ teste de Wilcoxon bicaudal e 0,06 no teste *log-rank* bicaudal). Após um seguimento mediano maior que 52 meses, 14,3%

dos pacientes que receberam bioquimioterapia estavam vivos em comparação com 6,5% do braço quimioterapia¹⁴. Em contraste, o estudo realizado pelo Intergrupo (E3695), que comparou bioquimioterapia concomitante ao regime CVD mostrou aumento na taxa de resposta (19,5 vs. 13,8 %, $p = 0,14$) e na sobrevida livre de progressão (4,8 vs. 2,9 meses, $p = 0,015$), mas nenhum benefício em sobrevida global¹⁵. É importante ressaltar que este estudo foi realizado em diversos centros nos EUA, muitos deles sem experiência com bioquimioterapia. Esta é provavelmente a razão para uma elevada taxa de redução de doses entre os pacientes que receberam a bioquimioterapia. As doses utilizadas também não foram as mesmas descritas no estudos de fase 2 no MDACC. Ainda que a toxicidade seja elevada, bioquimioterapia continua sendo uma opção de tratamento em centros que tenham experiência com este tipo de terapia. Sua indicação é favorecida a pacientes que tenham boa condição clínica, capazes de tolerar o regime, elevada carga tumoral e BRAF não mutado.

■ IPILIMUMABE

O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal humano, cujo alvo é o receptor CTLA-4, expresso na superfície dos linfócitos. Na apresentação antigênica, após a interação no MHC da célula dendrítica e do receptor da célula T, há uma outra interação necessária para a ativação do linfócito, que ocorre entre o B7 (da célula dendrítica) com a molécula CD28 do linfócito. Estas interações desencadeiam a ativação linfocitária que é regulada negativamente, 24 a 48 horas após a sua ativação, por um receptor, dentre outros, chamado CTLA-4. Este, devido a sua maior afinidade pelo B7, “rouba” o B7 que interage com o CD28 do linfócito e desencadeia um estímulo negativo. Ao atingir o CTLA-4, o ipilimumabe bloqueia a interação do CTLA-4 com o B7 liberando-o para que este ative novamente o linfócito através do CD28. Desta forma, considera-se que o ipilimumabe é um inibidor do mecanismo inibitório da ativação linfocitária e, consequentemente, ativa a resposta imune. O resultado final deste estímulo à resposta imune é uma maior atividade contra células neoplásicas, porém às custas de um risco aumentado de eventos imune-mediados.

A aprovação pela ANVISA em 2011 para pacientes que haviam sido previamente tratados com outros agentes quimioterápicos foi baseada em um estudo randomizado de fase III. Neste, um total de 676 pacientes com melanoma estágio III irressecável ou estágio IV, com HLA- A* 0201- positivo foram randomizados entre ipilimumabe com a vacina gp100, ipilimumabe com placebo da vacina e vacina gp100 com placebo de ipilimumabe. A sobrevida global mediana foi de 10 meses e 10,1 meses entre os pacientes que receberam ipilimumabe isolado ou com a vacina gp100, respectivamente, em comparação com 6,4 meses para os pacientes que receberam apenas

a vacina (hazard ratio [HR], 0,68, $P < 0,001$; HR, 0,66 ; $P < 0,003$)¹⁶. Talvez o dado que mais chame a atenção é o fato que 20% dos pacientes que receberam ipilimumabe isolado (com placebo da vacina) estavam vivos ao final de três anos. Desde os dois anos de seguimento, a curva de sobrevida se estabeleceu em um platô, sugerindo que a mortalidade a partir daquele momento seria mínima. Este fenômeno já havia sido visto, em pacientes que tiveram respostas completas com IL-2 ou BioQT. Entretanto, no caso do ipilimumabe, a sobrevida se manteve a despeito da resposta não ter sido completa. Isto é, muitos destes pacientes tinham metástases, mas que ficam estacionárias, fenômeno este chamado de equilíbrio imunológico. Todos os subgrupos de pacientes tiveram benefício com o uso do ipilimumabe. Entretanto, a redução de risco de morte foi mais significativa entre os pacientes com doença M0, M1a ou M1b (53%) em comparação com M1c (28%). Este foi o primeiro estudo randomizado que mostrou aumento de sobrevida em melanoma metastático e passou a ser um marco para imunoterapia acessível em qualquer ambiente¹⁶.

Um segundo estudo randomizado com 502 pacientes sem terapia sistêmica prévia para a doença metastática, comparou o uso de ipilimumabe (10 mg/kg) associado a dacarbazina (850 mg/m²) e placebo associado a dacarbazina (850 mg/m²). A sobrevida global mediana foi de 11,2 meses (95% intervalo de confiança [IC], 9,4-13,6) versus 9,1 meses (IC 95%, 7,8-10,5), respectivamente. A taxa de sobrevida nos dois grupos foram, respectivamente: 47,3% e 36,3% em 1 ano; 28,5% e 17,9% aos 2 anos e 20,9% e 12,2% em 3 anos (HR para a morte de 0,72, $p < 0,001$)¹⁷. Não é claro se o uso de 10mg/kg seja superior a 3mg/kg, bem como não é certo o papel da combinação com a dacarbazina. Ainda assim, vários países aprovaram o uso de ipilimumabe na dose de 3mg/kg, por quatro doses somente, nos moldes do primeiro estudo, mesmo para pacientes sem tratamento prévio. No Brasil, entretanto, o registro ficou restrito a pacientes previamente tratados.

Mais recentemente, uma análise composta de 12 estudos clínicos mostrou o impacto em sobrevida global de longo prazo do ipilimumabe. Nesta série, 1.257 pacientes haviam sido previamente tratados e 604 não tinham recebido qualquer tratamento para a doença metastática. A dose de ipilimumabe foi de 3 mg/kg para 965 pacientes e 10 mg/kg para 706 pacientes. A sobrevida global mediana para toda a população de pacientes foi de 11,4 meses. Mais importante, a curva de sobrevida atingiu um patamar de 22% em 3 anos e que se estendeu para 10 anos¹⁸.

A eficácia do ipilimumabe em pacientes com metástases cerebrais foi avaliada em um estudo de fase II¹⁹. Neste, foram incluídos 51 pacientes neurologicamente assintomáticos e sem a necessidade de corticosteróides e uma segunda coorte com 21 pacientes que dependiam de corticosteróides para controle de sintomas neu-

rológico. Ao final de 12 semanas, 18% dos pacientes sem esteróides estavam com controle de doença, ao passo que somente 5% estavam com doença controlada, entre os que vinham usando esteróides. Assim, não se considera o uso de ipilimumabe para pacientes que dependam do uso de corticoesteróides, exceto em doses muito baixas (equivalente a prednisona menor que 10 mg por dia).

■ INIBIDORES DE BRAF

A via da MAPK representa uma das importantes vias de desenvolvimento de diversas neoplasias. No melanoma, esta via ganhou destaque com a determinação da mutação do gene BRAF. A proteína derivada do gene mutado fica permanentemente ativada, levando a uma ativação contínua da via e consequente crescimento descontrolado da célula. O conhecimento deste fenômeno levou ao desenvolvimento de uma linha de tratamento com drogas capazes de inibir o BRAF mutado. A primeira droga, dentro deste conceito, vemurafenibe, representou um importante avanço no tratamento do melanoma.

Grosseiramente, 50% dos pacientes com melanoma metastático têm mutação do gene BRAF, sendo a mais frequente a chamada V600E. A maioria destes dados é derivada de estudos com populações europeias ou descendentes anglo-saxões, o que não nos permite extrapolar a expectativa de mutação para as demais etnias. Há ainda duas descrições epidemiológicas interessantes a se considerar: a primeira é a maior frequência de mutação entre pacientes jovens, podendo superar 80% nos pacientes abaixo dos 30 anos de idade. Outra característica é o predomínio da presença da mutação em pacientes que tiveram o primário em área sem ou com baixa exposição solar.

Em 2012 a ANVISA aprovou a comercialização do vemurafenibe no mercado brasileiro, baseado em um estudo multicêntrico, randomizado, de fase III chamado BRIM-3⁷. Este estudo envolveu 2,107 pacientes com melanoma estágio IIIC inoperável ou IV com mutação no BRAF V600 e sem tratamento prévio. Os pacientes foram divididos em dois braços de maneira aleatória: o grupo experimental recebeu vemurafenibe (960 mg VO 2x/dia), o controle recebeu dacarbazina (1000 mg/m² IV a cada 3 semanas). Após uma análise interina, o constatou-se que uma importante melhora sobrevida global e sobrevida livre de progressão entre os pacientes que recebiam vemurafenibe. Assim, foi determinado pelo comitê de segurança e monitoração (*Data Safety Monitoring Board*) que todos os pacientes que vinham utilizando dacarbazina, deveriam ter a oportunidade de receber vemurafenibe (“*crossover*”). A sobrevida global no grupo que recebeu vemurafenibe foi claramente superior ao do grupo controle. Na análise inicial, com 6 meses de seguimento, o HR de morte no grupo que

recebeu vemurafenibe foi 0,37 (95% IC, 0,26-0,56; $p < .001$). O HR de sobrevida livre de progressão foi 0,26 (95% IC, 0,20-0,33; $p < .001$), também favorecendo o vemurafenibe (5,3 x 1,6 meses)⁷.

Na atualização mais recente deste estudo, com 12,5 meses de seguimento mediano, a sobrevida mediana continuou significativamente superior no grupo que recebeu vemurafenibe em comparação com o grupo controle (13,6 meses [IC95 % 12,0-15,2] *vs.* 9,7 meses [IC95% 7,9-12,8]; (HR 0,70 IC95% 0,57-0,87), $p = 0,0008$), assim como a sobrevida livre de progressão (6,9 meses [IC95 % 6,1-7,0] *vs.* 1,6 meses [IC95% 1,6-2,1]; HR 0,38 [IC95% 0,32-0,46], $p < 0,0001$)²⁰. Em uma análise *post-hoc*, verificou-se que o benefício foi observado tanto entre os pacientes com mutação V600E bem como os portadores da V600K.

Em um grande estudo de fase II, avaliou-se o impacto do uso do vemurafenibe em pacientes previamente tratados. E com uma sobrevida global de 15,9 (IC95% 11,6-18,3) meses e taxa de resposta (53%) similar aos demais estudos, considera-se que não exista resistência cruzada entre esta modalidade e outras formas de tratamento como imunoterapia ou quimioterapia²¹.

■ ALGORITMOS DE TRATAMENTO

Atualmente, não dispomos de estudos randomizados que permitam determinar qual a sequência ideal para o tratamento dos pacientes com melanoma metastático. Em uma análise retrospectiva, publicada por Ascierto et al²², foram estudados 93 pacientes que receberam tratamento com inibidores de BRAF e ipilimumabe. A análise separou os pacientes em dois grupos: aqueles que iniciaram o tratamento com vemurafenibe ou dabrafenibe ($n = 45$) e, na progressão receberam ipilimumabe, ou aqueles que iniciaram com ipilimumabe ($n = 48$) e, na progressão receberam inibidores de BRAF. O grupo dos pacientes que iniciou o tratamento com ipilimumabe teve sobrevida mediana de 14,5 meses, em comparação com o outro que foi de 9,9 meses. Entretanto dois pontos devem ser levantados a respeito desta análise: 1) ela não foi randomizada, o que permitiria um importante viés de seleção e 2) havia uma significativa diferença entre os dois grupos, entre a presença de pacientes com metástases cerebrais e DHL elevado. Ambos parâmetros desfavoreciam o grupo dos pacientes que iniciaram o tratamento com inibidores de BRAF.

Em outra recente análise publicada por Ackerman et al²³, envolvendo pacientes que haviam recebido imunoterapia (ipilimumabe, inibidores de PD1 ou IL-2) antes ou após receberem inibidor de BRAF (vemurafenibe, dabrafenibe ou dabrafenibe/trametinibe), foi observado SG (13,4 *vs.* 6,7 meses) a favor do braço que recebeu imunoterapia inicialmente. Novamente, diferenças em proporção de DHL elevado e frequência de metástases cerebrais entre

os grupos desfavoreceu o grupo que recebeu inibidores de BRAF inicialmente. O estudo ainda tenta analisar a eficácia de ipilimumabe, entre os após o uso de inibidores de BRAF, porém este grupo de pacientes continha pacientes que tiveram progressão ou interromperam por outras causas, como toxicidade²³.

Não há expectativa de resultados de estudos randomizados que respondam definitivamente esta questão, sobretudo pelo sequenciamento de diversas modalidades de tratamento em estudo atualmente.

A prática médica não pode ser restrita com algoritmos que limitem a decisão clínica. Entretanto, nosso objetivo é o de desenvolver um guia, baseado nas situações mais comumente observadas na prática clínica cotidiana. Cinco cenários, descritos a seguir, são a base para o processo de decisão clínica:

1. Pacientes com pequeno volume de doença sistêmica e sem comprometimento do sistema nervoso central (SNC)

Não existe uma clara definição para “pequeno volume de doença”. Ainda que esta seja uma observação clínica, consideramos para este grupo pacientes assintomáticos, com DHL dentro do limite da normalidade e lesões metastáticas pequenas e que não levem a uma expectativa de comprometimento funcional iminente.

2. Pacientes com pequeno volume de doença sistêmica e pequeno comprometimento do SNC

Novamente, a medida do comprometimento cerebral é subjetiva, porém aqui incluímos pacientes com até 3 lesões cerebrais, com até 2 cm, sem edema significativo, preferencialmente fora de áreas eloquentes e assintomáticas. Há ainda o seletivo grupo de pacientes que possam ter lesão única sintomática, mas que possa ser resolvido com cirurgia.

3. Pacientes com grande volume de doença sistêmica e sem comprometimento do SNC

O grupo dos pacientes com grande volume de doença compreende pacientes sintomáticos, cujas metástases levem a alterações funcionais ou laboratoriais (ex: DHL elevada).

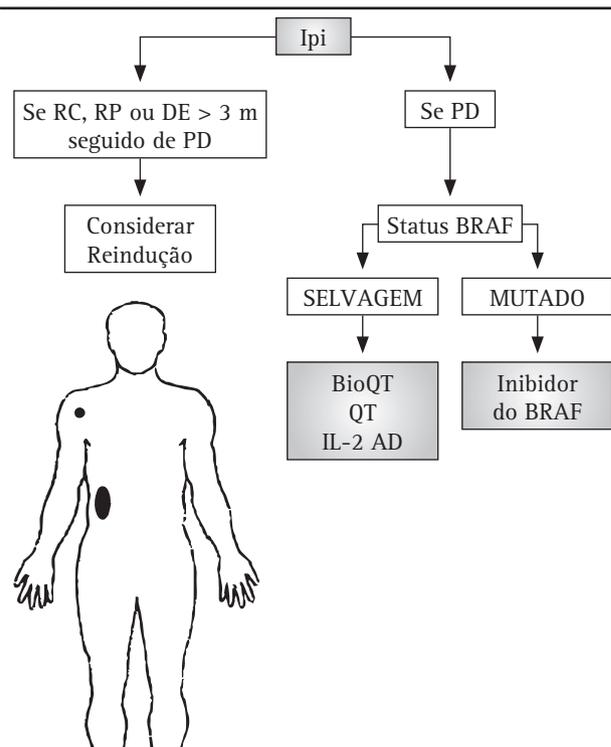
4. Pacientes com grande volume de doença sistêmica e extenso comprometimento do SNC

O extenso comprometimento do SNC é considerado em pacientes com sintomas neurológicos ou aqueles que mesmo sem sintomas mas não candidatos a cirurgia ou radiocirurgia, devido a multiplicidade de lesões.

5. Pacientes com pequeno ou nenhum volume de doença sistêmica e extenso envolvimento do SNC

Situação igual a descrita no item anterior mas sem ou com pequeno envolvimento sistêmico.

Figura 1. Pouco volume de doença e sem comprometimento do SNC.



PD: progressão de doença; RP: resposta parcial; RC: resposta completa; DE: doença estável; RCT: Radiocirurgia; BioQt: bioquimioterapia; QT: quimioterapia; Ipi: ipilimumabe; IL-2 AD: IL-2 em alta dose.

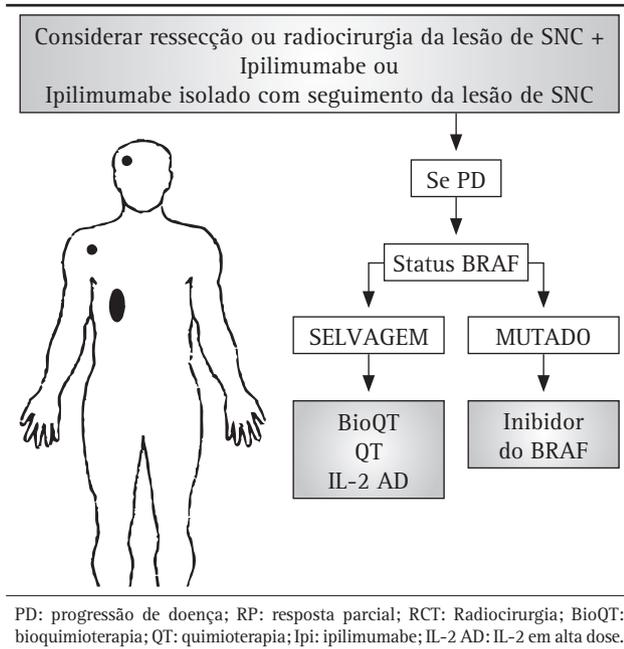
Para os pacientes com pequeno volume de doença e sem evidências de envolvimento do SNC, favorecemos ipilimumabe na primeira linha de tratamento independente da presença de mutação do gene BRAF. Dados do uso de ipilimumabe, mostram que 20% dos pacientes estão vivos, após 10 anos do tratamento. Ainda que estes dados não tenham privilegiado pacientes com melhor condição clínica, como sugerimos aqui, a demora para resposta é um fator importante para que o paciente consiga receber as quatro aplicações previstas. É importante reforçar que o registro do ipilimumabe no Brasil prevê seu uso após falha de alguma terapia sistêmica da doença metastática. Assim, temos administrado nestes casos 1 a 2 ciclos de dacarbazina e realizado avaliação precoce de resposta para permitir o uso de Ipilimumabe o mais cedo possível. O uso de I-BRAF é também uma alternativa para primeira linha, como foi estudado e demonstrado benefício de sobrevida global. O problema desta estratégia de tratamento é que no momento da progressão de doença, o ritmo de crescimento é acelerado e a chance de benefício com ipilimumabe cai significativamente. O uso do I-BRAF após falha de ipilimumabe parece ter o mesmo benefício que seu uso em primeira linha²³.

Cabe também neste momento, em pacientes com excelente condição clínica geral e que sejam tratados em centros

com experiência, o uso de interleucina-2 em alta dose (IL-2). Ainda que o benefício de controle a longo prazo seja de 5%, estes são considerados curados.

Pacientes que receberam ipilimumabe e que tiveram resposta objetiva ou estabilidade de doença por mais de 3 meses da última aplicação, são candidatos a receber um novo curso de 4 ciclos, na eventualidade de progressão de doença. No caso de progressão de doença, pacientes que tenham melanoma com a mutação do BRAF devem receber, preferencialmente, vemurafenibe. Em casos sem a mutação do BRAF, restam como alternativas o uso de IL-2, caso a condição do paciente permaneça adequada para receber este tratamento, bioquimioterapia, quimioterapia sistêmica com único agente ou combinação de quimioterapias a depender da idade e co-morbidades do paciente.

Figura 2. Baixo volume de doença e pouco comprometimento do SNC.

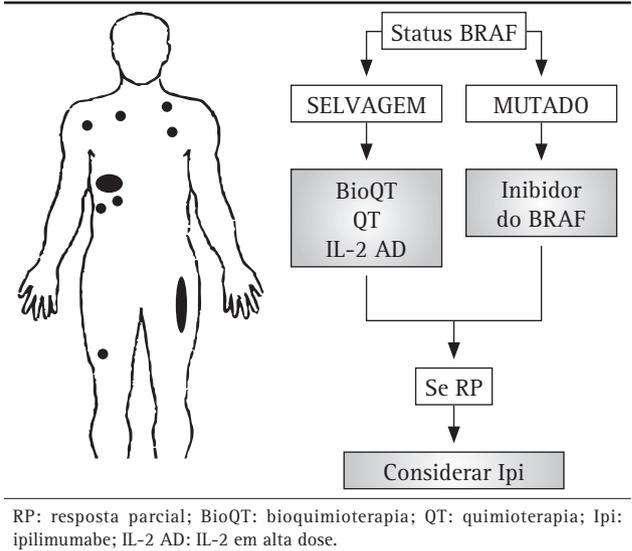


Neste cenário, há duas alternativas a se considerar: o tratamento imediato com radiocirurgia seguido de ipilimumabe ou o uso de ipilimumabe com monitoramento frequente (cada 6 semanas) da lesão do SNC com RNM do cérebro. No caso de crescimento das lesões do SNC, o paciente deve ser tratado com radiocirurgia e continuar com ipilimumabe. A justificativa de uma abordagem mais tardia da lesão do SNC, é baseada nos dados que apontam atividade do ipilimumabe em metástases cerebrais. No entanto, como o efeito antitumoral do ipilimumabe no cérebro é modesto (10 a 15%), é fundamental um seguimento rigoroso afim de evitar o uso de corticoesteróides por estes pacientes.

Se o paciente não responder ao ipilimumabe, o tratamento subsequente dependerá do status do BRAF. Em caso de

mutação do BRAF, o paciente deve receber I-BRAF. Se o tumor for BRAF selvagem optamos por quimioterapia sistêmica com temozolomida, fotemustina, CVD ou carboplatina/paclitaxel. O uso de IL-2 ou bioquimioterapia com metástases cerebrais, mesmo que controladas, é altamente controverso e não temos favorecido seu uso.

Figura 3. Grande volume de doença e sem comprometimento do SNC.

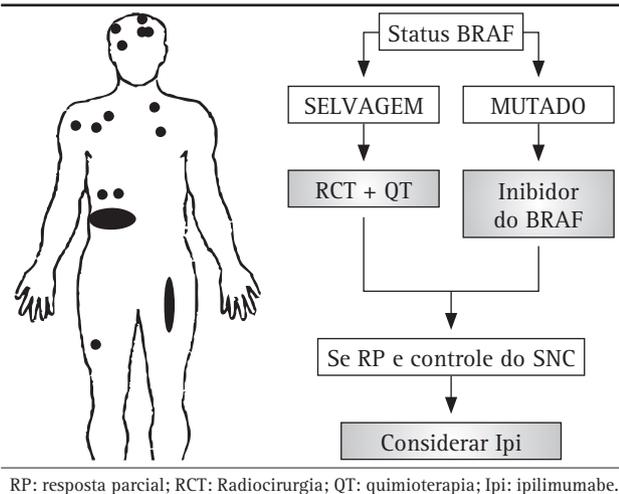


Em pacientes com grande volume de doença sistêmica e sem envolvimento do sistema nervoso central, o status BRAF do tumor é muito importante pois possui alta taxa de resposta (superior a 50%). Além disso, as respostas observadas com terapia-alvo são rápidas com consequente alívio sintomático e recuperação clínica dos pacientes em curto intervalo de tempo.

O uso do ipilimumabe, não é recomendado como a primeira linha neste cenário já que a taxa de resposta é da ordem de 15% e, normalmente, demora a ser observada. Os pacientes que respondem ao vemurafenibe devem ser seguidos de perto com exames periódicos de imagem, a fim de detectar progressão precoce de doença.

Na ausência de mutação do BRAF, consideramos o uso de bioquimioterapia que, apesar de sua alta toxicidade, tem taxa de resposta global da ordem de 40 a 50%, conforme observado em estudos de fase II de instituições experientes com este tipo de terapia. Na impossibilidade de realizar bioquimioterapia, o uso de quimioterapia resta como última alternativa. Caso seja viável, a combinação de drogas pode permitir uma melhor taxa de resposta, o que pode ser importante para o alívio sintomático. No momento da progressão de doença, ipilimumabe deve ser considerado como segunda linha de tratamento.

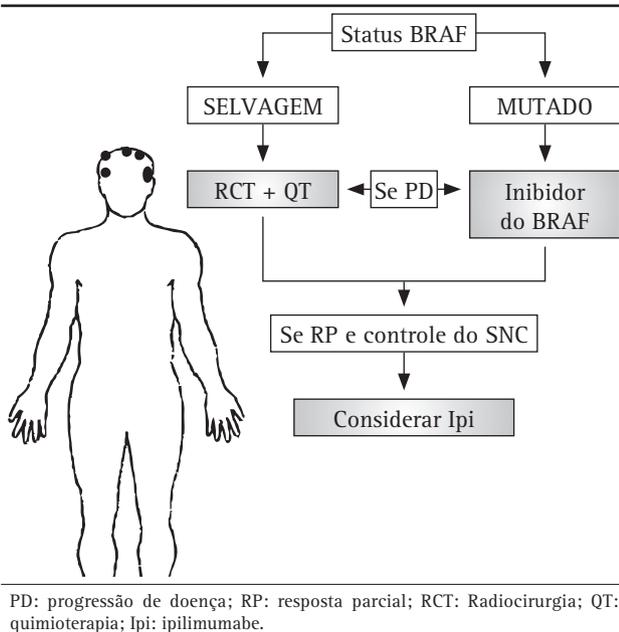
Figura 4. Grande volume de doença e extenso envolvimento do SNC.



Neste tipo de situação clínica é primordial conhecermos o status do BRAF, pois o uso de I-BRAF é a terapia com maior taxa de resposta, mesmo nas lesões cerebrais.

A radioterapia de cérebro total (RTCT) tem mínima chance de reduzir as lesões cerebrais. A segurança da combinação de RTCT e I-BRAF não foi estabelecida e, portanto, não deve ser utilizado em concomitância. Favorecemos o tratamento inicial com I-BRAF e, no momento em que se julgar adequado ou necessário, interrompe-se este para irradiação cerebral. Pacientes que apresentem progressão de doença, sem a necessidade de corticoesteróides para controle de sintomas neurológicos, podem ser candidatos ao uso de ipilimumabe. O uso concomitante de corticoesteróides para o controle sintomático neurológico é uma contra-indicação formal para o uso do ipilimumabe.

Figura 5. Baixo ou Nenhum volume de doença e Extenso envolvimento do SNC.



Neste contexto clínico o SNC é o local mais crítico de envolvimento e, provavelmente, o responsável pela morte iminente do paciente. Portanto, o tratamento deve ter o objetivo primo de controlar a doença no SNC. Conhecer o status do BRAF é essencial para viabilizar o uso de um I-BRAF, visto que esta estratégia é a que tem a melhor chance de resposta objetiva entre os pacientes com mutação do BRAF. Uma vez em uso de vemurafenibe, no momento da progressão, o paciente deverá ser tratado com RTCT ou quimioterapia. A chance de benefício com ipilimumabe é mínima, visto que grande parte destes pacientes necessitam corticoesteróides. Entretanto, caso o paciente consiga ficar sem corticoesteróides, ipilimumabe pode ser considerado em casos selecionados.

Pacientes com tumor BRAF selvagem devem ser tratados com RTCT e quimioterapia com temozolomida ou fote-mustina. Em caso de resposta no SNC, pode-se novamente considerar o uso de ipilimumabe no primeiro sinal de progressão de doença, desde que o paciente não necessite de corticoesteróide.

■ PERSPECTIVAS

Há uma série de drogas e estratégias em desenvolvimento para o tratamento do melanoma metastático. Na linha da terapia alvo, dados preliminares da combinação de inibidores de BRAF e MEK sugerem que esta estratégia é mais eficaz e menos tóxica^{24,25}. Entretanto, esperamos maturação destes dados para definir a adoção desta estratégia.

Os inibidores de PD-1 são a forma de imunoterapia mais promissora com cerca de 40% de pacientes vivos em 3 anos⁵. Outra família de drogas nesta linha, são os inibidores de PD-L1, ainda com dados de eficácia muito preliminares. Uma das estratégias com dados mais encorajadores até o momento consiste na combinação do ipilimumabe com o nivolumabe (inibidor de PD-1)²⁶, que em seu primeiro estudo, reportou 79% de pacientes vivos ao final de 2 anos⁵. O advento destas drogas no armamentário oncológico para pacientes com melanoma metastático irá mudar radicalmente o algoritmo de manejo destes pacientes.

■ REFERÊNCIAS

1. National Cancer Institute. Skin cancer. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/skin>. Acesso em: 06 junho 2014.
2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf> Acesso em: 06 junho 2014.
3. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. Lancet. 2014;383(9919):816-27.
4. Anderson CM, Buzaid AC, Legha SS. Systemic treatments for advanced cutaneous melanoma. Oncology. 1995;9(11):1149-58; discussion 63-4, 67-8.
5. F. Stephen Hodi MS, Harriet M. Kluger, et al. Long-term survival of ipilimumab-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL)

- treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9002). 2014.
6. Buzaid AC. Management of metastatic cutaneous melanoma. *Oncology*. 2004;18(11):1443-50; discussion 57-9.
 7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507-16.
 8. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnecki B, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2101-7.
 9. Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Europ J of Cancer*. 2011;47(10):1476-83.
 10. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):158-66.
 11. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17(7):2105-16.
 12. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2011;17:4550-7.
 13. Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, White DE, Rosenberg SA. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(15):3477-82.
 14. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):2045-52.
 15. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5748-54.
 16. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
 17. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517-26.
 18. Schadendorf D, et al. e. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. *ESMO Annual Meeting*. 2013:Abstract 24.
 19. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):459-65.
 20. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):323-32.
 21. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012;366(8):707-14.
 22. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Del Vecchio M, Marchetti P, Cappellini GC, et al. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program. *Cancer Invest*. 2014;32(4):144-9.
 23. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, Wang W, Ibrahim N, Lawrence DP, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer*. 2014;120(11):1695-701.
 24. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1694-703.
 25. Georgina V. Long DLS HG, et al. COMBI-d: A randomized, double-blinded, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAFV600E/K mutation-positive cutane. *J Clin Oncol* 32:5s. 2014.
 26. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122-33.