

# Ipilimumabe no tratamento do melanoma metastático

## *Ipilimumab in the Treatment of Metastatic Melanoma*

Milton José de Barros e Silva<sup>1</sup>, Markus Andret Cavalcante Gifoni<sup>2</sup>, Vanessa Dybal Bertoni<sup>3</sup>, Alberto Julius Alves Wainstein<sup>4</sup>, Andréia Cristina de Melo<sup>5</sup>, Veridiana Pires de Camargo<sup>6</sup>, Fábio André Franke<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Oncologista, A.C. Camargo Cancer Center. São Paulo, SP

<sup>2</sup> Oncologista, Fujiday Oncologia D'Or, Oncocentro Hospital São Carlos. Fortaleza, CE.

<sup>3</sup> Oncologista, Assistência Multidisciplinar em Oncologia (AMO). Salvador, BA

<sup>4</sup> Oncologista, Oncologia Cirúrgica e Cirurgia do Aparelho Digestivo (ONCAD). Belo Horizonte, MG

<sup>5</sup> Oncologista, Instituto Nacional de Câncer - INCA, Hospital do Câncer, Rio de Janeiro, RJ

<sup>6</sup> Oncologista, Hospital Sírio Libanês e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). São Paulo, SP

<sup>7</sup> Oncologista, Hospital de Caridade de Ijuí. Ijuí, RS

### ➤ PALAVRAS-CHAVE

Anticorpos, monoclonal, humanizados, agentes antineoplásicos, imunoterapia, Melanoma, terapia de alvo molecular

### ■ RESUMO

O melhor entendimento da patogênese do melanoma, especialmente no que se refere a sua interação com o sistema imunológico, tem contribuído para o desenvolvimento de novas terapias com potencial de melhorar os resultados de tratamento da doença avançada, como o ipilimumabe. Esse anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 potencializa a ativação linfocitária, resultando em uma resposta imune contra o tumor. Em dois estudos clínicos de fase III em pacientes com melanoma avançado virgens de tratamento ou previamente tratados, o ipilimumabe promoveu significativo ganho de sobrevida. A presença de mutações no gene BRAF não parece interferir na resposta ao tratamento com ipilimumabe e resultados de estudos clínicos de fase II sugerem que ipilimumabe também melhora a sobrevida de uma proporção significativa de pacientes com metástases cerebrais. Ipilimumabe representa uma nova etapa no tratamento do melanoma avançado e sua combinação com outros medicamentos que atuam no sistema imunológico será certamente explorada em futuros estudos clínicos.

### ➤ KEYWORDS

Antibodies, monoclonal, humanized, antineoplastic agents, immunotherapy, Melanoma, Molecular Targeted Therapy

### ■ ABSTRACT

The better understanding of the pathogenesis of melanoma, especially with regard to its interaction with the immune system, has contributed to the development of new therapies with the potential to improve the results of treatment of advanced disease, such as ipilimumab. This anti-CTLA-4 monoclonal antibody potentiates lymphocyte activation resulting in an immune response against the tumor. In two phase III studies in patients with advanced melanoma untreated or previously treated, ipilimumab promoted significant gain in survival. The presence of BRAF mutations does not seem to affect the response to treatment with ipilimumab and results of phase II studies suggest that ipilimumab also improves survival in a significant proportion of patients with brain metastases. Ipilimumab represents a new step in the treatment of advanced melanoma and it will certainly be explored in combination with other drugs that act on the immune system in future clinical trials.

## ■ INTRODUÇÃO

A incidência de melanoma está aumentando mundialmente; a taxa padronizada estimada por idade passou de aproximadamente 2,3/100.000 indivíduos em 1990<sup>1</sup> para aproximadamente 3,0/100.000 indivíduos em 2008<sup>2</sup>. A maior parte dos pacientes é diagnosticada nos estádios iniciais da doença, o que possibilita a cura na maioria dos casos com o tratamento local (resssecção e ampliação de margens de forma apropriada) e reforça a importância de medidas para o diagnóstico precoce desta doença. Entretanto, alguns indivíduos vão se apresentar já ao diagnóstico ou evoluir para doença disseminada, com prognóstico desfavorável e com sobrevida em cinco anos de 5-10%. O tratamento sistêmico do melanoma com quimioterapia citotóxica é associado com taxas de sobrevida global mediana menores que 9 meses e, até hoje, nenhum estudo demonstrou benefício em relação ao placebo em estudos controlados de fase III. O aumento na compreensão da patogênese do melanoma, sobretudo com relação à interação desta neoplasia com o sistema imunológico, tem resultado no desenvolvimento de terapias com melhores resultados no tratamento da doença avançada<sup>3</sup>.

A primeira terapia a influenciar a história natural do melanoma metastático (MM) foi a interleucina-2 (IL-2) administrada em altas doses, embora até hoje não existam estudos randomizados de fase III com este medicamento. Como alguns pacientes apresentam controle da doença metastática no longo prazo, o que sugere a possibilidade de cura nesta doença, a IL-2 é aprovada em alguns países. Mais recentemente, com o avanço no conhecimento na área da imuno-oncologia e o melhor entendimento da biologia molecular do melanoma, novas drogas têm demonstrado melhor sobrevida global e livre de progressão em estudos de fase III, como o anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 (ipilimumabe) e as drogas direcionadas à inibição do BRAF<sup>4</sup>.

## ■ MECANISMO DE AÇÃO DO IPIILIMUMABE

O que se espera do sistema imunológico é que ele tenha a capacidade de reconhecer as células “defeituosas” e as destruir, mantendo a homeostase, assim como ocorre durante as infecções, por exemplo. As neoplasias malignas se utilizam de várias formas para evitar a ação do sistema imunológico, por meio de inúmeros mecanismos que resultam em imunossu-

pressão local ou, também, sistêmica; o uso de terapias com anticorpos monoclonais direcionados a moléculas imunomodulatórias têm como objetivo aumentar a resposta imune antitumoral<sup>5</sup>.

O processo de ativação dos linfócitos T se inicia com as células apresentadoras de antígenos (APC, *antigen presenting cells*) que, após o reconhecimento do melanoma e seus antígenos relacionados, promovem a quebra dessas proteínas em fragmentos peptídicos que se ligam às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e são transportados para a superfície celular, onde serão apresentados aos linfócitos T, através do receptor das células T (TCR, *T cell receptor*) presentes nestes últimos, levando à ativação linfocitária. Esta ativação através do MHC-T-CR é considerada fraca. Existem inúmeras moléculas cofadoras que potencializam essa ativação. Uma das mais estudadas é a molécula coestimulatória B7 na superfície da APC, que se liga à proteína CD28 na superfície da célula T, levando à um hiperativação linfocitária. De maneira fisiológica, moléculas regulatórias negativas da ativação passam a ser expressas de maneira compensatória, visando equilibrar esse processo. O CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) atua como regulador negativo do linfócito T, competindo com a proteína CD28 pela ligação a B7. Desta forma, o CTLA-4 funciona como um “freio” fisiológico para o sistema imunológico ativado (Figura 1). O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado, anti-CTLA-4, que impede a regulação negativa da ativação dos linfócitos T, o que em última análise, leva à potencialização da ativação linfocitária e, conseqüentemente, à diminuição da tolerância aos antígenos associados ao melanoma<sup>6</sup>.

## ■ SOBREVIDA DE LONGO PRAZO EM PACIENTES TRATADOS COM IPIILIMUMABE

Em dois grandes estudos clínicos de fase III na população de pacientes com melanoma avançado, o ipilimumabe promoveu significativo ganho de sobrevida. No primeiro estudo, 676 pacientes previamente tratados para doença avançada foram randomizados para receber ipilimumabe (3 mg/kg a cada três semanas por quatro ciclos e possibilidade de reindução, se necessário, nos pacientes com benefício comprovado) isoladamente ou associado a uma vacina peptídica de glicoproteína 100 (gp100) ou para receber gp100 de forma isolada. A sobrevida global mediana foi de 10 meses nos pacientes recebendo ipilimumabe mais gp100 (razão de risco [RR] de 0,68;  $p < 0,001$ ), de 10,1 meses nos pacientes tratados apenas com ipilimumabe (RR de 0,66,  $p = 0,003$ ) e de 6,4 meses naqueles recebendo apenas gp100. Uma maior porcentagem de pacientes com resposta objetiva ou doença estável (DE) foi observada no grupo recebendo ipilimumabe

## ■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

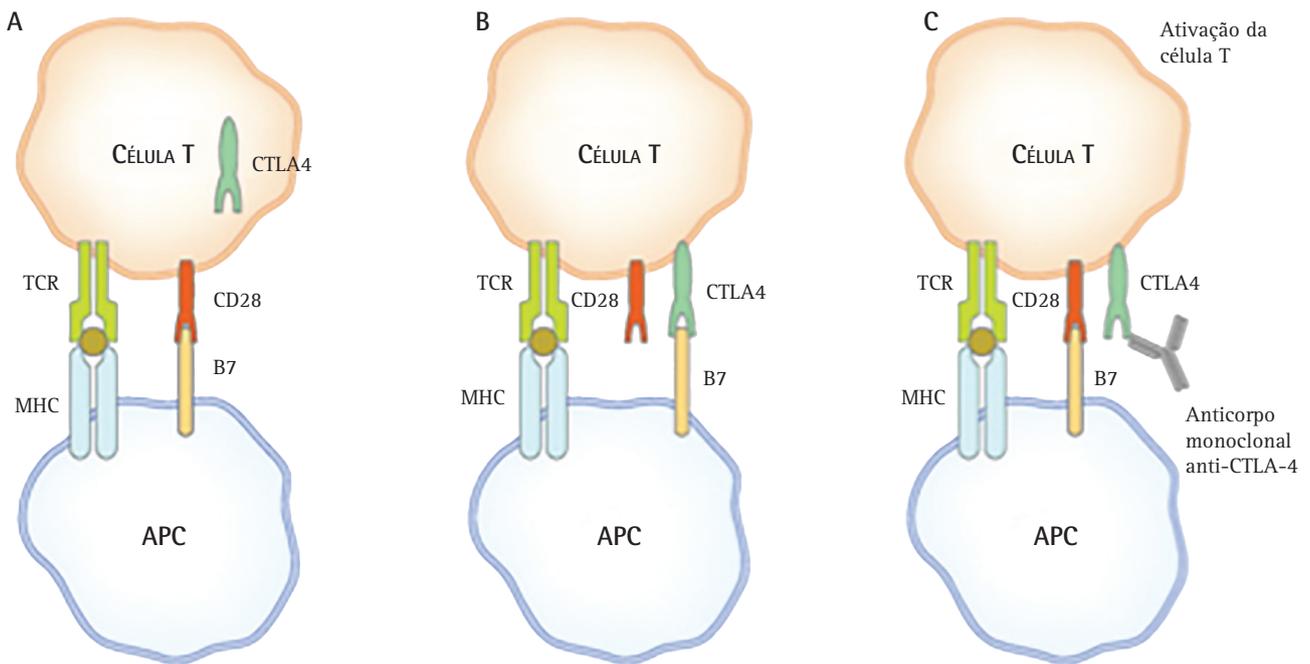
Milton José de Barros e Silva

Telefone: (11) 99427-0884

E-mail: miltonb19@gmail.com

Rua Manoel da Nóbrega, 646

CEP 04001-002, Paraíso - SP, Brasil

**Figura 1.** Mecanismo de ação do anticorpo monoclonal humano anti-CTLA-4 ipilimumabe<sup>8</sup>

Abreviaturas: APC: célula apresentadora de antígenos, CTLA-4: *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*; MHC: complexo principal de histocompatibilidade; TCR: receptor de células T.

isoladamente (28,5%) em relação ao grupo recebendo apenas gp100 (11,1%) ou ao grupo recebendo ipilimumabe mais gp100 (20,1%). Ainda, no grupo recebendo apenas ipilimumabe, 9 de 15 pacientes (60%) mantiveram uma resposta objetiva por pelo menos dois anos, enquanto no grupo recebendo ipilimumabe mais gp100, apenas 4 de 23 pacientes (17,4%) mantiveram a resposta por pelo menos dois anos<sup>7</sup>.

No segundo estudo, 502 pacientes com MM virgens de tratamento foram randomizados para receber ipilimumabe na dose de 10 mg/kg mais DTIC na dose de 850 mg/m<sup>2</sup> ou placebo mais DTIC (850 mg/m<sup>2</sup>) administrada nas semanas 1, 4, 7 e 10 seguida por DTIC a cada três semanas até a semana 22. Os pacientes que apresentaram DE ou melhora receberam ipilimumabe ou placebo como terapia de manutenção a cada 12 semanas a partir da semana 24. A sobrevida global mediana no grupo recebendo ipilimumabe mais DTIC (N = 250) foi de 11,2 meses (intervalo de confiança [IC] 95% 9,5-13,8) versus 9,1 meses (IC 95% 7,8-10,5) no grupo recebendo placebo mais DTIC (n = 252). As taxas de sobrevida no grupo recebendo ipilimumabe mais DTIC em comparação ao grupo recebendo placebo mais DTIC foram, respectivamente, 47,3% versus 36,3% no primeiro ano, 28,5% versus 17,9% no segundo ano e 20,8% versus 12,2% no terceiro ano; a RR para morte foi de 0,72; p < 0,001. O perfil de eventos adversos observado no grupo recebendo ipilimumabe

mais DTIC foi semelhante àquele observado em estudos prévios com o ipilimumabe, no entanto, a elevação das enzimas hepáticas alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase foi mais frequente no grupo recebendo ipilimumabe e DTIC (33,2% e 29,1%, respectivamente) em comparação ao grupo recebendo placebo mais DTIC (5,6% e 5,6%, respectivamente)<sup>8</sup>.

Resultados de sobrevida no longo prazo em pacientes tratados com ipilimumabe em algum momento foram apresentados no *European Cancer Congress* de 2013. Maio e cols.<sup>9</sup> apresentaram os resultados das taxas de sobrevida em cinco anos do segundo estudo de fase III (pacientes em primeira linha) citado acima. A taxa de sobrevida global em cinco anos foi de 18,2% (IC 95% 13,6-23,4) no grupo ipilimumabe mais DTIC versus 8,8% (IC 95% 5,7-12,8) no grupo placebo mais DTIC. Schadendorf e cols.<sup>10</sup> conduziram uma análise agrupada de 12 estudos prospectivos e retrospectivos: dois estudos de fase III (n = 790), oito estudos de fase II (n = 821) e dois estudos observacionais e retrospectivos (n = 250); No total, 1.257 pacientes haviam recebido tratamento prévio, enquanto 604 eram virgens de tratamento. A maioria dos pacientes recebeu ipilimumabe na dose aprovada de 3 mg/kg (n = 965) ou na dose investigacional de 10 mg/kg (n = 706). A droga era administrada a cada três semanas por quatro doses (indução) e a maior parte dos estudos incluiu a terapia de manutenção para os pacientes elegíveis. A sobre-

vida global mediana observada nos 1.861 pacientes foi de 11,4 meses (IC 95% 10,7-12,1) e incluiu 254 pacientes acompanhados por pelo menos três anos. A curva de sobrevida global iniciou um platô ao redor do ano 3 e se estendeu até o ano 10; a taxa de sobrevida global em três anos foi de 22% e em sete anos foi de 17%; não foram observadas mortes entre os pacientes que sobreviveram por mais de sete anos.

Berrocal e cols.<sup>11</sup> realizaram uma análise retrospectiva dos sobreviventes no longo prazo (SLP, definidos como aqueles pacientes com sobrevida global  $\geq$  12 meses) que participaram dos estudos clínicos com ipilimumabe e que foram incluídos no programa de acesso expandido na Espanha. Os autores coletaram os dados de 138 pacientes tratados, que correspondiam a 47,9% de todos os pacientes incluídos no programa de acesso expandido, desses, 48 eram SLP (34,5%): 15 pacientes estavam vivos em 12 meses, 18 entre 13 e 19 meses e 9 pacientes estavam vivos entre 20 e 24 meses. A sobrevida média foi de 16,5 meses. Quando comparados aos pacientes incluídos no programa de acesso expandido, os SLP apresentavam menos doença visceral, valores medianos de desidrogenase láctica [DHL] mais baixos, mais respostas objetivas e finalização das quatro doses de indução de ipilimumabe.

Patt e cols.<sup>12</sup> apresentaram os dados de uma análise interina de um estudo de quatro anos de duração (CA184332) que tem o objetivo de avaliar as características demográficas e os resultados de pacientes com melanoma avançado (tumor irrecutível estágio III ou IV) virgens de tratamento que iniciaram terapia com ipilimumabe na dose de 3 mg/kg em um cenário de prática clínica na comunidade. Os dados foram obtidos retrospectivamente em clínicas americanas de oncologia no período de abril de 2011 a setembro de 2012 e foram incluídos dados de 61 pacientes com MM com pelo menos 12 meses de seguimento desde a primeira dose de ipilimumabe. A sobrevida global mediana observada foi de 11,5 meses, com uma taxa de sobrevida em um ano de 49,3% (IC 95% 35,6-61,1%).

#### ■ FATORES ENVOLVIDOS NA PREDIÇÃO DE RESPOSTA AO IPILIMUMABE

Alguns autores avaliaram a possibilidade de identificação de fatores preditores de resposta à terapia com ipilimumabe; Valpione e cols.<sup>13</sup> realizaram um estudo piloto para investigar um modelo preditivo de resposta ao tratamento com ipilimumabe. Para tanto, dados de 75 pacientes consecutivos com MM que recebiam terapia com ipilimumabe (3 mg/kg a cada três semanas) no programa de acesso expandido italiano foram coletados prospectivamente e analisados por um modelo de regressão de Cox que incluiu dados clínicos (sexo, localização do tumor e estágio

ao diagnóstico, idade do paciente ao diagnóstico e na recorrência metastática, intervalo livre de recidiva [ILR], sítio e número de metástases e quimioterapias prévias) e dados biológicos da fase basal (valores de DHL, proteína C reativa [PCR], beta-2 microglobulina, fator de crescimento do endotélio vascular [VEGF], IL-2, IL-6, S-100, fosfatase alcalina, transaminases e leucograma). Após uma sobrevida mediana de 9,9 meses após a primeira dose de ipilimumabe, sete pacientes estavam vivos; as covariáveis associadas com prognóstico foram: sexo feminino (pior prognóstico para as mulheres, RR 5,0; IC 95% 1,52-16,56), efeito protetor de um ILR longo (RR 0,06; IC 95% 0,37-0,99) e do estágio M1a (RR 0,23; IC 95% 0,07-0,73) e contagem de leucócitos totais (pior prognóstico para valores aumentados, RR 3,02; IC 95% 1,62-5,6). O modelo foi validado pelo método de *bootstrap* (100 substituições, índice C de 0,71). Os autores concluíram que os fatores preditores de resposta são factíveis de serem usados nos centros de tratamento e que seria importante validação adicional desse modelo.

A presença da mutação do gene BRAF não parece interferir na resposta ao tratamento com ipilimumabe; Margolin e cols.<sup>14</sup> apresentaram os resultados interinos de um estudo de quatro anos de duração (CA184338) que tem o objetivo de descrever as características demográficas e os resultados de pacientes virgens de tratamento com melanoma estágio III ou IV irrecutível que iniciaram terapia com ipilimumabe na dose de 3 mg/kg em 27 centros norte-americanos; os dados foram obtidos retrospectivamente no período de abril de 2011 a setembro de 2012 e foram incluídos dados de 120 pacientes com pelo menos 12 meses de seguimento desde a primeira dose de ipilimumabe. Dentre os 97 pacientes avaliados para o gene BRAF, 21,6% apresentavam uma mutação ativadora. Desde o início do tratamento, a sobrevida global média foi de 14,3 meses; a taxa de sobrevida em um ano foi de 59,5%; sendo 71,4% para pacientes com mutação no BRAF, 58,9% para pacientes sem mutações no BRAF e 50,5% para pacientes que não realizaram a pesquisa de mutação, sugerindo que o status do BRAF não teve impacto sobre a sobrevida global desses pacientes.

Na prática, ainda não temos nenhum fator clínico, laboratorial ou patológico validado como preditor de resposta à terapia com ipilimumabe. Recentemente, um estudo demonstrou pela primeira vez a existência de um background genético para resposta à terapia anti-CTLA em melanoma. Snyder e cols. realizaram sequenciamento completo do exoma de 64 pacientes tratados com terapia anti-CTLA4. Mutações somáticas e candidatos a neoantígenos derivados dessas mutações foram caracterizados. Esses neoantígenos foram testados quanto a capacidade de ativar linfócitos de pacientes tratados com ipilimumabe. Neste estudo, um perfil

de neoantígenos presentes na população de pacientes que apresentou resposta considerável foi caracterizado e, posteriormente, validado numa segunda coorte de 39 pacientes, abrindo caminho para a identificação de pacientes que possam se beneficiar desta terapia<sup>15</sup>.

#### ■ IPILIMUMABE NO TRATAMENTO

##### DE PACIENTES COM METÁSTASES CEREBRAIS

Embora ipilimumabe tenha sido inicialmente avaliado em pacientes com melanoma avançado sem metástases cerebrais ativas, três relatos de casos reportaram regressão de metástases com esse medicamento; em um deles, uma metástase foi abordada cirurgicamente e evidenciou regressão tumoral e expressivo infiltrado inflamatório<sup>16-18</sup>. Uma análise retrospectiva dos estudos de fase II de ipilimumabe em pacientes com melanoma avançado evidenciou que 12 dos 115 pacientes apresentavam metástase cerebral estável na fase basal; dois dos 12 pacientes apresentaram resposta parcial (RP) e três apresentaram DE. Os dois pacientes com RP e um com DE tiveram uma sobrevida maior que quatro anos e a sobrevida global mediana dos 12 pacientes foi de 14 meses<sup>19</sup>.

Um estudo de fase II em pacientes com melanoma e metástases cerebrais dividiu os pacientes em dois grupos: grupo A ( $n = 51$ , sem sintomas neurológicos e não recebendo corticosteroides no momento da entrada do estudo) e grupo B ( $n = 21$ , sintomáticos e em uso de dose estável de corticosteroide) que receberam quatro doses de 10 mg/kg a cada três semanas. Os pacientes clinicamente estáveis na semana 24 eram elegíveis para receber ipilimumabe a cada 12 semanas. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com controle da doença (RC, RP ou DE) após 12 semanas, que foi alcançado por 18% dos pacientes no grupo A e 5% dos pacientes no grupo B. A análise apenas do cérebro evidenciou controle da doença em 24% dos pacientes do grupo A e em 10% do grupo B<sup>20</sup>.

Em um estudo de fase II que avaliou a combinação de ipilimumabe mais fotemustina em pacientes com melanoma estágio III e IV, 20 pacientes eram portadores de metástases cerebrais, dos quais três haviam apresentado progressão após radioterapia prévia. Dez pacientes com metástases assintomáticas alcançaram controle da doença: em cinco pacientes houve redução ou DE e em cinco pacientes as lesões tornaram-se indetectáveis no exame de imagem<sup>21</sup>. Com base nesses resultados, um estudo de fase III avaliando os efeitos da fotemustina combinada ou não a ipilimumabe em pacientes com melanoma avançado e metástases cerebrais está sendo planejado.

Silk e cols. avaliaram os registros clínicos e radiográficos de pacientes com melanoma e metástases cerebrais tratados com radioterapia craniana total ou radioci-

rurgia estereotáxica com ou sem ipilimumabe entre os anos de 2005 e 2012. Os autores calcularam a RR para sobrevida, para avaliar os desfechos em função do uso de ipilimumabe e do tipo de radioterapia. De um total de 70 pacientes, 33 haviam usado ipilimumabe (sobrevida mediana censurada de 18,3 meses) e 37 não receberam (sobrevida de 5,3 meses). Ipilimumabe e radiocirurgia estereotáxica foram preditores de melhora na sobrevida global (RR de 0,43;  $p = 0,005$  e RR de 0,45;  $p = 0,008$ , respectivamente). Dos 10 pacientes avaliáveis que receberam ipilimumabe antes da radioterapia, quatro (40%) apresentaram RP à radioterapia, comparados a apenas dois de 22 pacientes avaliáveis que não receberam ipilimumabe (9,1%). Os autores concluíram que o tratamento com ipilimumabe foi associado a redução significativa no risco de morte em pacientes com metástases cerebrais submetidos à radioterapia e propõem a terapia multimodal como estratégia para otimizar os resultados desses pacientes<sup>22</sup>.

Knisely e cols.<sup>23</sup> revisaram os resultados de 77 pacientes prospectivamente incluídos em uma coorte que realizou radiocirurgia para o tratamento de metástases cerebrais de melanoma entre os anos de 2002 e 2010 no *New Haven Hospital* (Universidade de Yale); a revisão teve o objetivo de avaliar o impacto do uso de ipilimumabe e de outras variáveis clínicas (sexo, idade ao diagnóstico das metástases cerebrais, localização da doença primária, data da radiocirurgia, número de metástases tratadas, performance status, uso de outras terapias sistêmicas [incluindo quimioterápicos e terapias biológicas como sorafenibe, dasatinibe e vemurafenibe] e aplicação de radioterapia craniana) sobre a sobrevida. Um total de 35% dos pacientes haviam recebido ipilimumabe e nesse grupo, a sobrevida mediana e a taxa de sobrevida em dois anos foram de 21,3 meses e 47,2%, respectivamente, comparados a 4,9 meses e 19,7% no grupo que não recebeu ipilimumabe. O mais significativo preditor de sobrevida global foi o escore *Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment* (DSGPA), calculado para cada paciente com base no performance status e no número de metástases cerebrais. A terapia com ipilimumabe também se associou de forma independente com uma melhora no risco de morte (RR de 0,48; IC 95% 0,24–0,93,  $p = 0,03$ ). Os autores sugerem que a sobrevida de pacientes com metástases cerebrais de melanoma tratados com a combinação de ipilimumabe e radiocirurgia pode exceder a sobrevida de 4 a 6 meses normalmente esperada para esses pacientes.

Queirolo e cols.<sup>24</sup> avaliaram os resultados de 146 pacientes com metástases cerebrais de melanoma participantes do Programa de Acesso Expandido a ipilimumabe italiano; os pacientes apresentavam metástases assintomáticas e não haviam respondido ou tolerado tratamentos prévios (todos haviam recebido

terapia sistêmica prévia, incluindo 20 pacientes que haviam recebido três ou mais terapias e 22 pacientes que haviam recebido inibidores de BRAF), portanto, não tinham outras opções de tratamento disponíveis. Dentre os 146 pacientes tratados, 51% receberam as quatro doses de ipilimumabe (3 mg/kg a cada três semanas), 19% receberam três doses, 12% receberam duas doses e 18% receberam apenas uma dose. O seguimento mediano foi de quatro meses e a taxa de controle da doença foi de 27%, incluindo quatro pacientes com RC e 13 com RP. A sobrevida global foi de 4,3 meses e 20% dos pacientes estavam vivos após um ano do início da terapia com ipilimumabe – essa é uma análise importante, uma vez que pode levar algum tempo para que o sistema imunológico responda ao tumor e a sobrevida global mediana pode não necessariamente refletir o potencial de ipilimumabe promover uma resposta clínica duradoura em um grupo significativo de pacientes. Assim, é possível que ipilimumabe melhore a sobrevida no longo prazo de uma proporção significativa de pacientes com metástases cerebrais, apesar da sobrevida mediana modesta observada nessa análise, o que deverá ser confirmado em estudos com períodos de acompanhamentos mais longos.

Shoukat e cols.<sup>25</sup> apresentaram os resultados de uma análise retrospectiva que comparou pacientes com metástases cerebrais submetidos à radiocirurgia estereotáxica entre os anos de 1998-2012 ( $n = 176$ ) com pacientes submetidos à radiocirurgia estereotáxica que receberam ipilimumabe ( $n = 38$ ). O desfecho primário foi a sobrevida global mediana a partir da realização do procedimento e os desfechos secundários incluíram o controle local e a toxicidade. A mediana do tempo de seguimento foi de 41,2 meses. Os pacientes no grupo que recebeu ipilimumabe apresentaram uma sobrevida global mediana de 28 meses *versus* 7 meses no grupo recebendo apenas a radiocirurgia estereotáxica ( $p < 0,001$ ). Não foram observadas diferenças significantes no controle local e no perfil de toxicidade entre os dois grupos de tratamento.

#### ■ TERAPIA ADJUVANTE E NOVAS PERSPECTIVAS EM MELANOMA

No Congresso da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2014 foram apresentados vários estudos com o ipilimumabe no tratamento do melanoma avançado, tais como os resultados iniciais de eficácia e segurança do estudo de fase III 18071 do EORTC. Esse estudo teve o objetivo de avaliar o ipilimumabe como terapia adjuvante para o melanoma cutâneo estágio III (exceto metástase linfonodal  $\leq 1$  mm ou metástase em trânsito) ressecado com alto risco de recorrência e teve um delineamento duplo-cego e randomizado. Um total de 951 pacientes (20% estágio IIIA, 44% IIIB, 36% IIIC; 42% primário ulcerado e

58% com envolvimento macroscópico de linfonodo) foram randomizados 1:1 para receber ipilimumabe 10 mg/kg ( $n = 475$ ) ou placebo ( $n = 476$ ) a cada três semanas por quatro doses e, a seguir, a cada três meses por até três anos até conclusão, recorrência ou toxicidade inaceitável. O desfecho primário foi sobrevida livre de recorrência e o tempo mediano de seguimento foi de 2,7 anos. O ipilimumabe melhorou significativamente a sobrevida livre de recorrência em relação ao placebo (RR de 0,75; IC 95% 0,64-0,90;  $p = 0,0013$ ) e os benefícios foram consistentes em todos os subgrupos avaliados. Os eventos adversos relacionados ao sistema imunológico graus 3 e 4 mais comuns foram gastrointestinal (15,9% *versus* 0,8% no grupo placebo), hepático (10,6% *versus* 0,2% no grupo placebo) e endócrino (8,5% *versus* 0% no grupo placebo). Os autores do estudo concluíram que o ipilimumabe como terapia adjuvante forneceu uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa na sobrevida livre de recorrência em relação ao placebo, com um perfil de eventos adversos consistente com aquele normalmente observado em pacientes com melanoma avançado, exceto por uma maior incidência de endocrinopatias<sup>26</sup>. Os resultados de sobrevida global deste estudo ainda estão sendo aguardados, bem como o estudo em andamento comparando a melhor dose de ipilimumabe adjuvante (3 mg/kg ou 10 mg/kg) e o interferon  $2\beta$ . Este estudo apresentou cinco óbitos no grupo tratado e espera-se que a morbidade e mortalidade sejam menores com a dose de 3 mg/kg. Ainda no Congresso da ASCO de 2014, Sznol e cols.<sup>27</sup> reportaram a sobrevida e a atividade clínica de acordo com o status de mutação do BRAF de pacientes incluídos em um estudo clínico de fase I com nivolumabe, um anti-PD-1 (*programmed cell death 1*), e ipilimumabe administrados concomitante e sequencialmente. Cinquenta e três pacientes com melanoma avançado que haviam recebido  $\leq 3$  terapias prévias receberam nivolumabe e ipilimumabe endovenoso concomitantemente, a cada três semanas, por quatro doses, seguido por nivolumabe a cada três semanas por quatro doses. Na semana 24, nivolumabe e ipilimumabe continuaram a ser administrados a cada 12 semanas por oito doses nos pacientes com doença controlada e sem toxicidade dose-limitante. As taxas de sobrevida global em 1 e 2 anos foram 82% e 75%, respectivamente. A taxa de resposta completa (RC) foi de 17% (9 em 53 pacientes). Pacientes com e sem mutações no BRAF apresentaram atividade semelhante. Na semana 36, 42% dos pacientes demonstraram redução tumoral  $\geq 80\%$ . A duração da resposta mediana não foi alcançada; de 22 pacientes com resposta objetiva, 64% apresentaram duração da resposta mediana  $\geq 24$  semanas. Eventos adversos relacionados ao tratamento de graus 3 e 4 foram relatados em 53%

dos pacientes, sendo os mais comuns o aumento dos valores de lipase e de aspartato aminotransferase. A terapia com nivolumabe e ipilimumabe concomitantes em pacientes com melanoma avançado apresentou resultados encorajadores no que se refere à sobrevida e associou-se com um perfil de segurança gerenciável.

#### ■ CONCLUSÃO

Os conhecimentos provenientes dos avanços na área da imuno-oncologia têm possibilitado o desenvolvimento de novas estratégias de controle de neoplasias por meio do sistema imunológico. O inibidor do CTLA4, ipilimumabe, é associado com ganho de sobrevida global em estudos de fase III em pacientes virgens de tratamento e previamente tratados. Estudos com maior tempo de seguimento apontam para a capacidade de controle da doença no longo prazo e mesmo pacientes com prognóstico adverso como os portadores de metástases cerebrais podem vir a se beneficiar desse tratamento. Novas estratégias de combinações de tratamento e busca por fatores preditores de resposta estão em investigação e devem contribuir para o desenvolvimento dessa nova área da oncologia.

O desenvolvimento do ipilimumabe representa uma nova etapa no tratamento de pacientes com MM. O controle da doença no longo prazo de parte significativa (17-20%) dos doentes é algo completamente novo na realidade do MM. Abre-se toda uma perspectiva de tratamento imunológico mais seletivo e sofisticado, com menor risco de efeitos adversos do que com o uso de citocinas em altas doses como interferon e IL-2.

Neste contexto, num futuro próximo outras estratégias imunológicas como os inibidores do receptor de morte programada (anti-PD-1)<sup>28</sup> ou do seu ligante anti-PDL-1<sup>29</sup> e a imunoterapia celular adotiva com linfócitos T<sup>30</sup> são promissoras, tanto de forma isolada como talvez em combinação com o ipilimumabe.

#### ■ AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer o suporte operacional fornecido por Giovana Barros, funcionária da Bristol Myers Squibb. Agradecemos também a Springer Healthcare pelo suporte editorial do manuscrito e ao Charles Heldan, contratado pela Springer Healthcare como Medical Writer responsável pela elaboração do manuscrito. Nosso reconhecimento também à Bristol Myers Squibb que forneceu auxílio financeiro para o serviço de Medical Writer.

#### ■ CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não receberam qualquer auxílio financeiro para a elaboração deste trabalho.

#### ■ REFERÊNCIAS

- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999; (80):827-41.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; (127):2893-917.
- Sullivan RJ, Fisher DE. UpToDate: The molecular biology of melanoma 2014 [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
- Sosman JA. UpToDate: Overview of the management of cutaneous melanoma. 2014 [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
- Fong L, Small EJ. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2008; (26):5275-83.
- Sosman JA. UpToDate: Immunotherapy of advanced melanoma with immune checkpoint inhibition 2014 [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
- 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):711-23.
- 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):2517-26.
- Maio M, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, Garbe C, Testori A, et al. Survival analysis with 5 years of follow-up in a phase III study of ipilimumab and dacarbazine melanoma. *European Cancer Congress, Abstract 3704*. 2013.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. *European Cancer Congress; Abstract 24*. 2013.
- Berrocal A, Valdivia J, Martin-Algarra S, Espinosa E, Curiel T, Puertolas T, et al. Spanish Melanoma Multidisciplinary Group (gem): long term survivors (LTS) treated with ipilimumab (IPI) in the expanded access program (EAP). *European Cancer Congress; Abstract 3745*. 2013.
- Patt D, Wong SL, Juday T, Penrod JR, Chen C, Hebden T. A community-based, real-world study of treatment-naive advanced melanoma (AM) patients treated with 3 mg/kg ipilimumab (IPI) in the United States. *European Cancer Congress; Abstract 3751*. 2013.
- Valpione S, Piccin L, Stragliotto S, Pigozzo J, Campana LG, Chiarion-Sileni V. A prognostic model for metastatic melanoma treated with ipilimumab. *European Cancer Congress; Abstract 3741*. 2013.
- Margolin K, Wong SL, Penrod JR, Song J, Chang I, Hebden T, et al. Effectiveness and safety of first-line ipilimumab (IPI) 3 mg/kg therapy for advanced melanoma (AM): evidence from a U.S. multisite retrospective chart review. *European Cancer Congress; Abstract 3742*. 2013.
- Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; (371):2189-99.
- Schartz NE, Farges C, Madelaine I, Bruzzoni H, Calvo F, Hoos A, et al. Complete regression of a previously untreated melanoma brain metastasis with ipilimumab. *Melanoma Res*. 2010; (20):247-50.
- Bot I, Blank CU, Brandsma D. Clinical and radiological response of leptomeningeal melanoma after whole brain radiotherapy and ipilimumab. *Journal of neurology*. 2012; (259):1976-8.
- Hodi FS, Oble DA, Drappatz J, Velazquez EF, Ramaiya N, Ramakrishna N, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab induces significant clinical benefit in a female with melanoma metastases to the CNS. *Nat Rev Clin Oncol*. 2008; (5):557-61.
- Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O'Day SJ. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Res*. 2011; (21):530-4.

20. 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 Onco.* 2012; (13):459-65.
21. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, Santinami M, Ferrucci PF, Giannarelli D, et al. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Onco.* 2012; (13):879-86.
22. Silk AW, Bassetti MF, West BT, Tsien CI, Lao CD. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med.* 2013; 2(6):899-906.
23. Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, Sznol M, Kluger HM, Chiang VL. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg.* 2012; (117):227-33.
24. Queirolo P, Spagnolo F, Ascierto PA, Simeone E, Marchetti P, Scoppola A, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol.* 2014; (118):109-16.
25. Shoukat S, Marcus DM, Rizzo M, Lawson DH, Khosa F, Liu Y, et al. Outcome with stereotactic radiosurgery (SRS) and ipilimumab (Ipi) for malignant melanoma brain metastases (mets). *J Clin Oncol.* 2014; (32) (5s (suppl; abstr 9076).
26. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Ipilimumab *versus* placebo after complete resection of stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; (32) (5s (suppl; abstr LBA9008)).
27. Sznol M, Kluger HM, Callahan MK, Postow MA, Gordon RA, Segal NH, et al. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL). *J Clin Oncol.* 2014; (32) (5s (suppl; abstr LBA9003)).
28. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012; (366):2443-54.
29. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012; (366):2455-65.
30. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol.* 2012; (12):269-81.