



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

LUÍSA CONCEIÇÃO MARTINS FERREIRA

NOVIDADES NA TERAPÊUTICA DO MELANOMA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR RICARDO VIEIRA**

09/2014

Lista de Acrónimos

ADN- Ácido Desoxirribonucleico

ARN- Ácido ribonucleico

BRAF- *V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1*

BHE- Barreira hemato-encefálica

CTLA-4- Antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos

EMA- Agência Europeia do Medicamento

ERK- *Extracellular Signal-Regulated Kinase*

FDA- Food and drug administration

IC50- Concentração inibitória máxima

IFN- α - Interferão α

IFN- γ - Interferão γ

IL-2- Interleucina 2

KIT- Recetor tirosina-cinase

Kg- quilogramas

MAPK- Proteína cinase mitogénio-ativado

MEK- Cinase regulada por sinal extracelular mitogénio-ativado

Mg- Miligramas

NRAS- *Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog*

PD-1- Recetor de morte celular programada 1

PDL-1- Ligando de morte celular programada 1

PDL-2- Ligando de morte celular programada 2

PI3K- *Phosphatidylinositol 3-kinase*

PTEN- *Phosphatase and Tensin Homolog*

USA- Estados Unidos da América

UV- Ultravioleta

VEGF- Fator de crescimento do endotélio vascular

Resumo

O melanoma é o cancro cutâneo com maior mortalidade e a sua incidência tem vindo a aumentar nas últimas três décadas. Uma vez metastizado, as taxas de sobrevivência no primeiro ano são de 33%, sendo as terapêuticas até então, ineficazes. No entanto, muito trabalho científico tem vindo a ser desenvolvido e novos alvos terapêuticos têm sido propostos. O aprofundamento do conhecimento da biologia do melanoma contribuiu para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e para uma mudança no prognóstico destes doentes. A última década tem sido a era da terapêutica dirigida no melanoma e os resultados revolucionaram o tratamento desta doença. Há novas perspetivas e novos fármacos aprovados. No que diz respeito à terapêutica dirigida, inibidores dos recetores BRAF, MEK ou NRAS são hoje o centro da investigação na terapêutica do melanoma. A investigação na imunoterapia deu, também, os seus avanços e fármacos como o ipilimumab mostraram resultados muito positivos. Os novos fármacos resultaram do aprofundamento do conhecimento das vias moleculares do melanoma, sendo a patogénese melhor conhecida. A combinação das novas terapêuticas é a nova esperança para estes doentes. Este trabalho tem o objetivo de fazer uma revisão da literatura mais recente, com vista à sumarização dos conhecimentos obtidos até agora.

Palavras-Chave

Imunoterapia, Melanoma, Novos fármacos, Terapêutica dirigida, Tratamento, Tratamento farmacológico.

Abstract

Melanoma is the most aggressive skin cancer and its incidence has been increasing in the last three decades, these patients have a very poor prognosis. Once metastatic, melanoma has first-year survival rates of 33% and the therapeutic shown to be ineffective. However, much scientific work has been developed and new therapeutic targets have been proposed. The increasing knowledge of the biology of melanoma contributed to the development of new therapeutic strategies and changed the prognosis of these patients. The last decade has been the era of targeted therapy in melanoma and the results have revolutionized the treatment of this disease. There are new perspectives and new approved drugs. Which concerns to the targeted therapy, inhibitors of the BRAF, MEK or NRAS receptors are now the center of the research in the therapy of melanoma. The research in immunotherapy, also gave its advances and many drugs like ipilimumab showed very positive results. The new drugs resulted from the increasing knowledge about the molecular pathways of melanoma. The combination of these new therapies is the new hope for these patients. This work wants to do a review of the latest literature, with a view to summarizing knowledge obtained so far.

Key-Words

Drug therapy, Immunotherapy, Melanoma, New drugs, Targeted therapy, Treatment.

Índice

1. Introdução	7
2. Objetivos	8
3. Material e métodos	8
4. Terapêutica atual	9
4.1. Dacarbazina	9
4.2. Interleucina 2	10
4.3. Interferão $\alpha 2$ e $\alpha 2b$	11
4.4. Tratamento do tumor primário	12
4.5. Tratamento da doença loco-regional	13
4.6. Tratamento da doença metastática	14
5. Novas perspectivas terapêuticas	14
5.1. Imunoterapia	14
5.1.1. Inibidores de CTLA-4.....	14
5.1.1.1. Tremelimumab	15
5.1.1.2. Ipilimumab	16
5.1.2. Inibidores de PD-1	18
5.2. Terapêuticas dirigidas a alvos moleculares	20
5.2.1. Via de sinalização MAPK (mitogen-activated protein kinase).....	20
5.2.2. Inibidores NRAS	21
5.2.3. Inibidores BRAF	22
5.2.4. Inibidores MEK	25
5.2.5. Inibidores ERK	27
5.2.6. Inibidores da via PI3K– Akt	27
5.2.7. Inibidores BRAF e MEK em combinação	29
6. Conclusão	30
7. Referências Bibliográficas	32

1. Introdução

O melanoma maligno é a neoplasia cutânea mais agressiva e com maior mortalidade, decorrendo de uma transformação neoplásica dos melanócitos, as células pigmentadas da pele que produzem melanina, protegendo as células cutâneas da radiação. Surge, habitualmente, pelo aparecimento de novo de uma lesão pigmentada ou pela transformação de um nevo melanocítico pré-existente (alteração da cor, textura, forma ou tamanho). A incidência de melanoma tem vindo a aumentar nas últimas décadas, mais do que a de qualquer outro tumor sólido e estima-se que, em 2014, quase 76.100 homens e mulheres, nos Estados Unidos da América (USA), sejam diagnosticados com melanoma invasivo e perto de 9.710 pessoas morrerão da doença. Esta neoplasia é responsável por 75% das mortes relacionadas com cancro da pele (1). A exposição solar constitui um dos principais fatores de risco, havendo uma relação estreita entre melanoma e exposição à radiação ultravioleta (UV), tendo esta uma ação mutagénica direta sobre os melanócitos. Pessoas com pele e olhos claros, cabelos loiros ou ruivos têm, também, maior risco de desenvolver a doença, uma vez que, a relação eumelanina/feomelanina está diminuída nestes indivíduos. Outros fatores de risco são: história familiar ou pessoal de melanoma ou outros cancros da pele, *xeroderma pigmentosum*, elevado número de nevos melanocíticos, presença de nevos atípicos ou a queimadura solar durante a infância (2). Uma percentagem significativa de doentes (cerca de 20%) desenvolvem doença metastática à distância, habitualmente, com metástases nos pulmões, cérebro, fígado ou outras áreas de pele, relacionada com um prognóstico sombrio (sobrevivência de 4% aos 5 anos) e, para a qual, as terapêuticas desenvolvidas até agora se têm revelado pouco eficazes, sendo esperada uma inovação relevante no tratamento desta doença há décadas. No entanto, o aprofundamento do conhecimento da biologia do melanoma contribuiu para a identificação de novos alvos terapêuticos e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, criando um novo paradigma na abordagem desta neoplasia. As vias

moleculares foram melhor compreendidas, levando ao desenvolvimento da terapêutica dirigida que se associa, geralmente, a maior eficácia, pretendendo atuar apenas sobre as células neoplásicas. Inúmeros estudos foram realizados e alguns fármacos aprovados. A imunoterapia tem, também, tido os seus avanços e ganhou alguma relevância neste assunto, com fármacos já aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Estes novos fármacos parecem ter um impacto significativo na sobrevivência destes doentes e os efeitos adversos verificados com muitos destes novos fármacos foram bem tolerados e de severidade moderada. Atualmente os estudos desenvolvem-se no sentido de tentar combinar e sequenciar as diferentes e novas opções terapêuticas, tentando aumentar as taxas de resposta. A agressividade da doença, a incidência e taxa de mortalidade elevadas, associando um tratamento ineficaz a um prognóstico sombrio, motivaram a escolha do tema.

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho é abordar o paradigma atual do tratamento do melanoma maligno. Pretende-se a realização de um artigo de revisão com informação atualizada, referente a novos fármacos de aprovação recente ou a fármacos em desenvolvimento, com indicação no melanoma metastático, sumariando os conhecimentos acerca da eficácia e segurança dos mesmos.

3. Material e métodos

Foi efetuada uma seleção de artigos a partir dos seguintes termos em inglês (Mesh Terms), combinados entre si, na base de dados PubMed: (literatura confinada aos últimos 5 anos):

- i. Melanoma**
- ii. / therapy**

- iii. / drug therapy
- iv. Drug Design
- v. Antineoplastic Agents
- vi. / therapeutic use

4. Terapêutica atual

O desenvolvimento nas terapias sistêmicas do melanoma é impressionante. Nos últimos 40 anos, nenhum fármaco ou combinação de fármacos demonstrou impacto na sobrevivência dos doentes com melanoma metastizado. Sendo a dacarbazina, outros agentes quimioterápicos e a interleucina 2 (IL-2) os fármacos mais utilizados. Muitos estudos foram realizados com fármacos de quimioterapia, vacinas, tamoxifeno e citocinas, como o interferão α (IFN- α) e a IL-2, individualmente e em combinação, para o tratamento do melanoma (3). Os resultados não foram animadores, falhando todos no objectivo principal: o aumento significativo global da sobrevivência. Em mais de trinta ensaios de fase III, a combinação da quimioterapia com ou sem tamoxifeno, com ou sem IFN- α e/ou IL-2 aumentou a toxicidade e as taxas de resposta mas não houve um aumento nas taxas de sobrevivência comparativamente à monoterapia com a dacarbazina (4). Outros agentes sistêmicos foram testados em combinação com os fármacos quimioterápicos, como vacinas e estimuladores imunitários (BCG, *corynebacterium parvum*, levamisole), mas todos estes sem impacto nos resultados.

4.1 Dacarbazina

A dacarbazina foi o primeiro fármaco aprovado para esta indicação, há mais de 30 anos, sendo ainda considerada o fármaco de referência, apesar de remissões completas se observarem em menos de 5% dos doentes e com respostas de pouca duração (5). A dacarbazina precisa de ativação metabólica, sendo incapaz de passar a barreira hematoencefálica (BHE), pelo que se torna ineficaz nas metástases cerebrais, encontradas em 2/3 dos doentes com melanoma metastático. Este facto influencia, negativamente, o prognóstico do

melanoma, deixando os doentes com uma média de 4 meses, de sobrevivência, após o diagnóstico (5). Embora, a temozolomida, o análogo oral da dacarbazina, assim como a fotemustina, consigam atravessar a BHE, estas não são drogas mais eficazes. A temozolomida é muitas vezes usada “*off-label*” nos doentes com doença metastizada porque é melhor tolerada, mas os estudos não revelaram maior eficácia, comparativamente à dacarbazina (6). Alguns países europeus usam a fotemustina no tratamento de metástases cerebrais, apesar de ser mais mielotóxica do que a temozolomida, sendo aprovada apenas em alguns países da Europa, por ter demonstrado alguma eficácia nas metástases cerebrais (5).

4.2 Interleucina 2

A IL-2 é uma citocina que medeia a função homeostática dos linfócitos T e das células natural killer, regulando a expansão destas, não sendo o seu mecanismo de ação totalmente conhecido. Elevadas doses de IL-2 levaram a remissões completas, num pequeno número de doentes, mas estes dados não foram formalizados em estudos de fase III e este tratamento só foi aprovado nos USA, em 1998 (7–9). O tratamento com IL-2 demonstrou diversos efeitos adversos e uma toxicidade adicional, motivo pelo qual este tratamento só é aconselhado em doentes com poucas comorbilidades e com um bom estado geral, devido às elevadas reações adversas que o fármaco produz, como sendo hipotensão, arritmias, distúrbios eletrolíticos, citopenias, coagulopatia, toxicidade renal e hepática e à taxa de mortalidade de 1-2% verificada. Estes efeitos secundários motivaram estudos consideráveis, no sentido de tentar seleccionar os doentes a beneficiar com este tratamento, incluindo diversos biomarcadores como por exemplo o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e a fibronectina, necessitando de estudos prospetivos (8). Pelas possíveis reações adversas a IL-2 é um tratamento preconizado apenas em centros especializados, onde a toxicidade pode ser apropriadamente controlada. Com os novos fármacos imunoterapêuticos aprovados, para o melanoma avançado, que apresentam taxas de resposta igualmente duradouras, o uso desta

terapêutica é agora controverso. Verificaram-se taxas de resposta mais altas em doentes mais jovens, mas não há estudos válidos no que diz respeito ao uso correto das imunoterapias. Muitos especialistas defendem que a IL-2 é mais útil nos doentes com estádios menos avançados e com bom estado geral. Muitas estratégias foram tentadas para tentar aumentar o potencial terapêutico deste fármaco, incluindo a combinação da IL-2 com outras drogas. Muitos estudos impuseram várias taxas de resposta como objetivos altos, para esta estratégia mas a maior parte deles falhou, atingindo valores muito inferiores.

4.3 Interferão $\alpha 2$ e $\alpha 2b$

O interferão $\alpha 2b$ peguilado foi aprovado pela FDA, em Março de 2011, como tratamento adjuvante, nos doentes com gânglios linfáticos metastizados, após a disseção linfática (4,9). A aprovação resultou de um estudo randomizado de fase III, que inclui 1256 doentes, em estadio III (gânglios linfáticos positivos), com duração de 5 anos de observação. Os resultados demonstraram resultados significativos e sustentados na sobrevivência livre de recidiva, na população com intenção de tratar, sem um impacto significativo na sobrevivência global. Nos 543 doentes com o gânglio sentinela positivo verificaram-se melhores resultados do que nos 713 doentes com nódulos palpáveis. Resultados semelhantes foram observados noutro estudo que incluiu 1388 doentes, para avaliar a eficácia do interferão $\alpha 2$. Também neste estudo se verificou melhores resultados nos doentes com doença mais limitada. Identificando-se, portanto, o estadiamento do tumor como fator preditivo. Nestes estudos foi evidente que os melanomas primários ulcerados são muito sensíveis a estas terapias, em contraste com o melanoma não ulcerado (4). A ulceração do tumor primário indicou uma biologia distinta, claramente sensível a estes fármacos. Nestes estudos foi demonstrado que quase todo o efeito da terapia com IFN foi localizado na lesão primária ulcerada e que os resultados são apenas positivos na sobrevida livre de recidiva, mas não afetam a sobrevivência global. O risco de morte entre os doentes tratados com interferão, com melanomas ulcerados e não ulcerados foi

40% inferior nos primeiros. Inúmeros estudos tentam identificar genes e citocinas que possam ser potenciais fatores preditivos da sensibilidade ao interferão. Estes resultados foram mais importantes nos doentes com melanoma ulcerado e apenas com micrometástases ganglionares (estadio III-N1) (10). Mais resultados acerca da efetividade destas drogas prosseguem e as terapias com IFN parecem ser armas nos estadios menos avançados e no caso de melanomas ulcerados, no entanto, ainda não há evidência clara de aumentos significativos na sobrevivência global (11).

4.4 Tratamento do tumor primário

A cirurgia continua a ser o *gold standard* do tratamento da lesão primária. A biópsia do gânglio sentinela impõe-se de imediato para se proceder a um correto estadiamento. Este exame é, fundamentalmente, um método de estadiamento e as opiniões são divergentes quanto ao grupo de doentes a que deve ser oferecida. No caso de nódulos palpáveis e tumores com uma espessura superior a um milímetro deve-se recorrer à biópsia do gânglio. Ao tratar-se de tumores com espessura inferior a um milímetro e com biópsia do gânglio sentinela negativa, o recurso único à cirurgia tratará 90% dos casos. As margens da resseção não são da decisão do patologista após a resseção, sendo determinadas pelo cirurgião aquando da cirurgia, decididas de acordo com a profundidade da lesão.

4.5 Tratamento da doença loco-regional

Quando não se trata de doença puramente localizada, existindo uma biópsia do gânglio sentinela positiva, a cirurgia da lesão primária é combinada com outras estratégias. A biópsia deste gânglio e a disseção linfática deve conduzir a um maior controlo da doença loco-regionalmente, mas os resultados não são, ainda, definitivos, reservando-se a disseção linfática para doentes com gânglio sentinela positivo ou que tenham metástases ganglionares macroscópicas. Contudo, o grupo de doentes com o gânglio sentinela positivo é muito

heterogéneo, com taxas de sobrevivência aos 5 anos que podem variar entre 64-91% (9,10). Muitos estudos demonstraram que os doentes com micrometástases no gânglio sentinela têm um prognóstico e uma taxa de recorrência idênticos às taxas dos doentes com este teste negativo. Para nódulos metastizados palpáveis, a disseção linfática regional completa é o tratamento de eleição. A estratégia para as metástases em trânsito varia de acordo com o número de lesões, o tamanho, a taxa de recorrência e pode incluir simples excisões, ablação com laser, injeções intralesionais de IL-2 ou eletroquimioterapia (10). Em caso de metástases em trânsito, também se pode recorrer à perfusão isolada do membro ou à infusão oxigenada do membro, ambas as técnicas com taxas de resposta semelhantes. Estas técnicas recorrem à perfusão de melfalan que tem um papel importante na síntese da melanina, indo destruir as células do melanoma. Surgiram no sentido de evitar a toxicidade global e aumentar a concentração dos fármacos no membro atingido, observando-se em alguns estudos remissões completas em 50% dos doentes. Esta estratégia tem algumas limitações e é altamente exigente em termos técnicos, sendo apenas usada em alguns centros especializados de tratamento do melanoma, mas os resultados não são definitivos (12). A radioterapia e a eletroquimioterapia são utilizadas como adjuvantes ou, em caso de massas irressecáveis, como único tratamento. O IFN, conforme acima descrito, tem o seu papel na doença loco-regional, após tratamento cirúrgico, como tratamento adjuvante que tem por objetivo evitar as recorrências, aumentar a sobrevivência livre de doença e aumentar a sobrevivência global.

4.6 Tratamento da doença metastática

A cirurgia continua a ser indicação no tumor primário, nas metástases e nos nódulos linfáticos afetados. Não há estudos randomizados que provem que o recurso à cirurgia para a excisão das metástases traga benefício aos doentes, mas vários estudos retrospectivos demonstram esta eficácia. Nalguns estudos a sobrevivência média dos doentes com metástases cutâneas, subcutâneas e nos gânglios linfáticos, a quem se realizou a cirurgia, foi de 35 meses

comparativamente a 6 meses nos doentes sem cirurgia (8,10). A radioterapia pode ser usada para reduzir tumores avançados e reduzir os sintomas. Contudo, a quimioterapia com dacarbazina continuou a ser o tratamento de primeira linha apresentando resultados pouco satisfatórios e sublinhando a necessidade de novas estratégias efetivas (9,13). Inúmeros estudos prosseguiram, surgindo novos fármacos aprovados.

5. Novas perspectivas terapêuticas

5.1 Imunoterapia

5.1.1 Inibidores de CTLA-4

O conceito da modulação da resposta imunitária para combater o cancro começou uma nova era para a terapêutica desta doença e muitas vias começam a ser descobertas e melhor compreendidas. O antigénio 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) é um elemento chave na tolerância imune e um dos principais reguladores negativos da resposta imunitária anti-tumoral mediada pelos linfócitos T (2,7,14). A descoberta da sequência de aminoácidos do CTLA-4, em 1987, permitiu a exploração do papel dos linfócitos T no melanoma. O CTLA-4 atua deprimindo a atividade das células T, controlando a duração e a intensidade da resposta imune e prevenindo, indesejadamente, uma autoimunidade contra auto-antígenos, através da indução de tolerância imune (1). Os primeiros estudos pré-clínicos sugeriram que esta molécula funcionava como um mecanismo natural para parar a ativação das células T, restabelecendo a homeostásis após uma resposta imunitária (2,7). Esta teoria foi demonstrada em ratos, nos quais a inativação do CTLA-4 provocou uma desordem linfoproliferativa massiva, levando à destruição de vários órgãos. O CTLA-4 é um homólogo do CD28 que funciona como um recetor inibidor para as moléculas co-estimulatórias B7, expressas nas células apresentadoras de antigénio maduras. A ativação dos linfócitos T subsequente, os

receptores de superfície das células CTLA-4 são sobregulados e conseguem competir com os CD28, pela ligação às B7, enviando um sinal de inibição que diminui a ativação dos linfócitos T. O sinal inibitório vai diminuir a produção de citocinas pelas células Th1 e Th2 e componentes chave para o ciclo celular. A hipótese de que bloqueando a interação das B7 com os CTLA-4, aumentaria a ativação imunitária, levando a uma resposta anti-tumoral mais robusta, foi, então, colocada (2,7,15). Foram criadas moléculas com mais afinidade para os CTLA-4 do que as B7, bloqueando esta interação e verificou-se um aumento da função das células T, objetivada através do aumento da produção de IL-2, interferão γ (IFN- γ) e outras citocinas. Diversos estudos foram preconizados e em diversos tipos de neoplasias com resultados animadores, pelo que foram desenvolvidas várias drogas anti-CTLA-4, com diferentes propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas: tremelimumab e ipilimumab.

5.1.1.1 Tremelimumab

O tremelimumab é um anticorpo anti-CTLA-4, com uma semivida de aproximadamente 22 dias. Esta droga demonstrou aumentar a produção de IL-2 e num estudo de fase I, com o objetivo de determinar a dose, incluíram-se 39 doentes, com neoplasias sólidas. Procedeu-se à administração intravenosa de tremelimumab de uma de entre 7 doses crescentes, entre 0.01 a 15 mg/kg. Em 29 doentes com melanoma, a toxicidade verificada foi dose-dependente e moderada. Os efeitos adversos mais frequentes foram diarreia, dermatite, prurido e fadiga. Dois doentes tiveram respostas completas, 2 tiveram respostas parciais e 4 doentes estabilizaram a doença. As respostas foram duradouras (37-51 meses) sugerindo memória imunitária. Subsequentemente outro estudo foi desenvolvido, em doentes com melanoma avançado, recebendo 10 mg/kg de tremelimumab mensalmente ou 15 mg/kg a cada três meses. Quatro doentes tratados com a dose de 10 mg/kg tiveram uma resposta objetiva e três doentes tratados com a dose de 15 mg/kg, obtiveram uma resposta nos pulmões, fígado, ossos, gânglios linfáticos e glândulas suprarrenais. Apesar de a eficácia ter sido semelhante o regime

com a dosagem de 15 mg/kg mostrou efeitos adversos menos severos. Consequentemente, o regime com a dosagem de 15 mg/kg ficou reservado para mais estudos. Num estudo randomizado de fase 3, comparou-se o tremelimumab com a dacarbazina, em 655 doentes com melanoma avançado. O estudo foi interrompido depois de 340 doentes terem morrido. Contudo o estudo da sobrevida continuou e o último estudo de avaliação foi em Outubro de 2010 e a média da sobrevivência global foi de 12.6 meses nos doentes tratados com tremelimumab *versus* 10.7 meses nos doentes tratados com a dacarbazina. A sobrevida aos dois e três anos foi de 26.4% e 20.7% respetivamente, nos doentes tratados com tremelimumab e 22.7% e 17% nos doentes tratados com a quimioterapia (7). Outros estudos foram desenvolvidos e o tremelimumab não demonstrou resultados superiores à dacarbazina nos estudos de fase 3 sendo o desenvolvimento do fármaco interrompido (10,14).

5.1.1.2 Ipilimumab

O ipilimumab é um anticorpo anti-CTLA-4, aprovado pela FDA e pela EMA, em 2011, para o tratamento de doentes adultos, na dose de 3 mg/kg, no melanoma metastizado e irressecável. Foi o primeiro fármaco aprovado nos últimos 13 anos para doença metastizada (14–16). Este fármaco tem uma semivida de 12 dias e encontra-se aprovado como tratamento de primeira e segunda linha nos USA e Europa. O ipilimumab bloqueia o CTLA-4, permitindo uma ativação apropriada das células T, através do restabelecimento da ligação co-estimulatória do CD28 ao B7, necessária para a interação entre os linfócitos T e as células apresentadoras de antígeno (14,15,17). Esta interação restaura a proliferação das células T e amplifica a resposta imunitária mediada por estas células, aumentando a capacidade anti-tumoral do doente (1). Num estudo de fase III, 502 doentes, com melanoma avançado e sem tratamento prévio, foram tratados com ipilimumab (10 mg/kg) em combinação com a dacarbazina e com a dacarbazina em monoterapia (1,8,18). Nos doentes tratados com a combinação terapêutica observou-se uma sobrevivência global de 11.2 meses comparativamente a 9.2 meses

observada na monoterapia com a dacarbazina (8,14,15). A combinação demonstrou um bom perfil de segurança, não se observaram perfurações intestinais e a taxa de colite foi semelhante à observada no tratamento único com dacarbazina. Contudo, 60% dos doentes com a combinação experienciaram efeitos adversos. Outro estudo demonstrou que o ipilimumab em combinação com a IL-2 é mais eficaz do que o ipilimumab em monoterapia, com uma taxa de resposta completa de 17% *versus* 7%, respetivamente. São necessários estudos de fase III para confirmar a vantagem desta combinação. O estudo clínico de fase III, mais relevante, com o ipilimumab envolveu 676 doentes randomizados, com melanoma em estadio III previamente tratados e doentes em estadio IV, em que foi administrado ipilimumab na dose de 3 mg/kg, a cada três semanas, em monoterapia ou em combinação com GP100 *versus* a monoterapia com a vacina péptica GP100, numa proporção de 3:1:1, respetivamente. GP100 é um antigénio imunogénico humano associado ao melanoma, expresso pela maioria das células do melanoma. O ipilimumab demonstrou resultados superiores à vacina (sobrevivência global de 10.1 *versus* 6.4 meses). Os principais efeitos adversos observados com o ipilimumab foram: dermatite, colite, hepatite e hipofisite. Aproximadamente 60% dos 676 doentes tiveram pelo menos uma destas reações adversas e estes foram, maioritariamente, bem resolvidos. Contudo, 2% dos doentes morreram devido a complicações resultantes do tratamento com ipilimumab. Este estudo de fase III mostrou que o ipilimumab, em monoterapia ou em combinação com a gp100, em doentes com melanoma avançado, aumenta a sobrevivência global quando comparado com a vacina em monoterapia. Neste estudo não se verificou vantagem na utilização da combinação, não havendo aumento significativo da sobrevivência com a adição da gp100, embora outros estudos tenham demonstrado vantagem no uso da vacina gp100. O uso, deste tratamento, em doentes em que o tumor foi progredindo, enquanto recebiam outros tratamentos mostrou ser útil. Este estudo demonstrou um aumento significativo na sobrevivência global, com o uso do ipilimumab e os efeitos adversos foram

relevantes nalguns doentes, revelando-se uma toxicidade considerável (4,8,19). Muitos estudos continuam a ser desenvolvidos no sentido de amplificar a potencialidade deste fármaco que veio modificar o paradigma destes doentes. A combinação deste fármaco com outros imunomoduladores e com terapêuticas dirigidas parece vir a dar resultados promissores.

5.1.2 Inibidores de PD-1

O recetor de morte celular programada 1 (PD-1) é outro recetor co-inibitório das células T, com uma estrutura semelhante à do CTLA-4, mas com função biológica diferente e com especificidade de ligação (2,7). O PD-1 tem dois ligando conhecidos: o ligando de morte celular programada 1 (PDL-1) e o ligando de morte celular programada 2 (PDL-2). Em contraste com os ligandos dos CTLA-4, as B7, o PDL-1 é seletivamente expresso em muitos tumores e nas células na região das células tumorais, em resposta ao microambiente inflamatório regional. A interação do PD-1 com o PDL-1 provoca tolerância imune, através da promoção da apoptose dos linfócitos ativados (2,18,20). O bloqueio da interação entre o PD-1 e o PDL-1 potencia a resposta imunitária e aumenta a atividade anti-tumoral. Foram desenvolvidos vários anticorpos monoclonais que inibem a ligação do PDL-1 ao PD-1. O nivolumab (MDX-1106) é um anticorpo monoclonal específico para o PD-1 humano e foi testado num ensaio clínico de fase I, mostrando respostas muito promissoras em doentes com diferentes tipos de cancro (melanoma, cancro colo-rectal, cancro da próstata e carcinoma de pequenas células do pulmão). Num doente com melanoma houve uma crise grave de colite. Noutro estudo extenso de fase I, com 296 doentes com tumores sólidos avançados, foram observadas respostas completas ou parciais em 28% dos doentes com melanoma. Os efeitos adversos mais observados foram fadiga, *rash*, diarreia, prurido, náusea e anorexia. Três doentes morreram devido a pneumonia. A análise imunohistoquímica de biópsias mostrou que não houve resposta nos doentes com PDL-1 negativo e 36% de taxa de resposta objetiva nos

doentes com tumores PDL-1 positivos. Este facto indica que a expressão do PDL-1 pode servir como biomarcador para seleccionar os doentes a tratar com este fármaco (20). As respostas foram duradouras e a mediana da sobrevivência global, dos doentes com melanoma, tratados com nivolumab, foi de 16 meses. Após três anos, 40% dos doentes ainda estavam vivos e com um bom estado geral. Outro anticorpo anti-PD-1, o lambrolizumab (MK-3475), mostrou atividade anti-tumoral tanto em doentes previamente tratados com ipilimumab como em doentes não sujeitos a nenhum tratamento, conduzindo a uma regressão tumoral e com efeitos adversos controláveis (2,7,16). Os efeitos adversos mais frequentes foram: fadiga, prurido e diarreia, sendo de intensidade baixa. A taxa de resposta foi de 38% e durou pelo menos 11 meses. Outro estudo randomizado de fase dois, comparou o lambrolizumab com a dacarbazina, e os resultados estão, ainda, a ser analisados. Outros anticorpos anti-PD-1 estão a ser testados. Num estudo de fase I foi observada uma regressão tumoral duradoura, em doentes com cancro avançado (cancro do pulmão de pequenas células, melanoma, neoplasia renal), tratados com o MDX-1105, outro anticorpo anti-PD-1. Uma resposta completa ou parcial foi observada em 9 dos 52 doentes com melanoma. Os efeitos adversos mais frequentemente observados foram: fadiga, reações da infusão, diarreia, artralgia, *rash*, náusea, prurido e cefaleias. As taxas de resposta e de toxicidade foram inferiores às verificadas com os outros anticorpos anti-PD-1 (7,8,18,20). A durabilidade da resposta destes fármacos está, provavelmente, relacionada com o aumento da memória imunitária contra as células tumorais. Globalmente estes resultados são mais animadores do que as taxas de 10-15% de respostas duradouras, observadas em outras imunoterapias testadas, nos últimos 30 anos (21). Embora o ipilimumab e os anticorpos anti-PD-1 e anti-PDL-1, ainda não tenham sido comparados em ensaios clínicos, os efeitos adversos destes anticorpos foram menos severos e menos intensos do que os verificados com os do ipilimumab. Estudos de fase três com estes anticorpos, no

melanoma e noutras neoplasias vão ser iniciados, podendo vir a ser uma nova perspectiva no âmbito da terapêutica do melanoma.

5.2 Terapêuticas dirigidas a alvos moleculares

5.2.1 Via de sinalização MAPK (mitogen-activated protein kinase)

O conhecimento acerca da patogénese do melanoma sofreu numerosos avanços nos últimos anos. Este cancro mostrou ser dependente de mutações oncogénicas na via de sinalização MAPK. A via MAPK é ativada em locais de mutação definidos, em pelo menos 70% dos melanomas, resultando numa proliferação oncogénica das células e numa forma de evitar a apoptose celular (22). As alterações que conduzem à ativação da via MAPK consistem em mutações no homólogo do oncogene RAS da proteína G viral do neuroblastoma (NRAS; 15-20%), na cinase serina/treonina BRAF (40-50%) e no recetor tirosina-cinase KIT (2-3%) (21). As mutações no NRAS levam à ativação constitutiva da proteína, que já não vai necessitar de ligando para ser ativada, aumentando a sinalização da via MAPK. A vasta maioria das mutações BRAF observadas no melanoma envolve a substituição de uma valina, na posição 600º de aminoácidos, por uma glutamina (V600E), em 90% dos casos. A BRAF V600K (lisina) é a sua mutação mais frequente, sendo as mutações V600D (aspartato) e V600R (arginina) muito menos frequentes. A frequência da mutação BRAF V600E correlaciona-se inversamente com a idade, sendo mais frequente em doentes mais jovens e em áreas cutâneas sem exposição crónica à radiação UV. Por outro lado, as mutações NRAS são mais frequentes em doentes mais velhos e com história de grande exposição solar. Outras alterações, como sendo na cinase fosfatidilinositol 3 (PI3K) e no homólogo da fosfatase e tensina (PTEN) ou envolvendo a amplificação da cinase 4 ciclina-dependente (CDK4), estão também envolvidas na patogénese do melanoma (21).

5.2.2 Inibidores NRAS

As mutações NRAS têm uma frequência de aproximadamente 20% e, apesar de, serem um alvo alusivo para combater o cancro, não há drogas disponíveis para antagonizar o gene diretamente. Os inibidores das farnesiltransferases, inibem as proteínas RAS de uma forma não seletiva e foram dos poucos inibidores NRAS desenvolvidos, estes impedem a modificação pós-tradução do RAS e a sua posterior inserção na membrana plasmática. Embora, estes inibidores tenham mostrado resultados promissores em ensaios pré-clínicos, os resultados posteriores foram desanimadores, mesmo em tumores com elevadas taxas de mutação RAS. Outros estudos prosseguem usando pequenos ácidos ribonucleicos (ARNs) de interferência, que mostraram, em ensaios pré-clínicos, ter capacidade para inibir o RAS e ser tecnicamente muito desafiantes no uso clínico (23). Esta via tem sido implicada em diversos estudos que a apontam como um possível mecanismo de resistência adquirida. É importante investir em estudos para desenvolver inibidores seletivos desta via, que podem num futuro e em combinação com outros fármacos aumentar o prognóstico destes doentes.

5.2.3 Inibidores BRAF

A inibição de vias oncogénicas através de terapêuticas dirigidas aumenta a taxa de resposta dos doentes, mas são comuns resistências primárias e secundárias a estas drogas. No melanoma, cerca de 50% dos doentes tem mutações no oncogene BRAF (21,22,24). Muitos destes doentes respondem ao inibidor do gene BRAF mutado, vemurafenib. Contudo, alguns doentes apresentam resistência primária a este fármaco. A resistência adquirida aparece após alguns meses, em quase todos os doentes que respondem primariamente à droga. Inúmeros mecanismos de resistência já foram identificados e vão ser necessárias terapêuticas combinadas, com o vemurafenib, no sentido de prevenir a progressão da doença e aumentar a sobrevida dos doentes (18,20,24,25). O sorafenib foi o primeiro inibidor BRAF não seletivo

desenvolvido e testado em ensaios clínicos. Contudo, o sorafenib não bloqueia o BRAF com a mutação V600E, nem em monoterapia, nem em combinação com outras drogas, como a dacarbazina (8,20,26). O primeiro inibidor seletivo do BRAF, dirigido à mutação V600E, desenvolvido foi o vemurafenib. Os estudos pré-clínicos mostraram que o vemurafenib inibe a atividade do BRAF com a mutação V600E, com uma concentração inibitória máxima (IC50) de 13 nM, resultando na apoptose das células neoplásicas. Baseado nos estudos pré-clínicos, iniciou-se um ensaio de fase I para avaliar a farmacocinética, a segurança e eficácia da droga. Estes estudos estabeleceram a dose de 960 mg como sendo a dose máxima tolerada. Posteriormente, 32 doentes com melanoma metastizado e com a mutação BRAF V600E receberam a dose máxima estabelecida e a taxa de resposta global foi de 80%, incluindo 24 doentes que obtiveram resposta parcial e 2 doentes com resposta completa. A sobrevivência livre de doença, em todos os doentes foi superior a 7 meses, muito superior aos 2 meses observados com os fármacos até então utilizados (8,11,27). Num estudo de fase II, 132 doentes com melanoma metastizado, com a mutação V600E e previamente tratados, mostraram resposta positiva, ao tratamento com vemurafenib, na dose de 960 mg, duas vezes por dia, com uma taxa de resposta de 53% e uma sobrevivência livre de doença de 6.2 meses (8,11,22). Foi necessário reduzir as doses em 45% dos doentes, durante o tratamento, devido à toxicidade. Os efeitos adversos mais comuns foram fadiga, queda de cabelo, *rash* e dor articular. Em alguns doentes observou-se disfunção hepática. O carcinoma espinhocelular foi um efeito secundário observado em 26% dos doentes e este efeito pode ser explicado pela reativação da via MAPK em células não neoplásicas. Estes doentes foram controlados durante muito tempo e a mediana da sobrevivência global foi de 15.9 meses. Num estudo de fase III, o vemurafenib foi comparado com a dacarbazina, em doentes com melanoma metastizado, com a mutação V600E, não previamente tratados. Neste estudo 19 doentes tinham a mutação V600K e um doente tinha a mutação V600D e envolveu 675 doentes (27–29). Um grupo de

doentes recebeu 960mg de vemurafenib oral, duas vezes por dia e o outro recebeu dacarbazina, intravenosa, na dose de 1,000 mg/m², a cada três semanas. Os doentes foram tratados até se apresentarem livres de doença ou até a toxicidade ser inaceitável. Apenas 38% dos doentes tratados com vemurafenib necessitaram de redução de dose e 61 doentes desenvolveram o efeito adverso mais frequente: o carcinoma espinhocelular, que foi tratado por excisão. Os outros efeitos adversos observados foram semelhantes aos dos estudos anteriores. Em primeira análise, 81% dos doentes revelou uma mediana da sobrevivência livre de doença de 5.3 meses, nos doentes tratados com vemurafenib *versus* 1.6 meses nos doentes tratados com dacarbazina. A sobrevivência global aos 6 meses foi de 84% para o vemurafenib *versus* 64% com a dacarbazina. A taxa de sobrevivência global foi de 48% com o vemurafenib, incluindo duas respostas completas, comparativamente a 5.5% com a dacarbazina. Quatro em cada 10 doentes, do grupo tratado com vemurafenib tiveram respostas parciais (20,27–29). Os resultados promissores deste estudo conduziram à aprovação, pela FDA e pela EMA, em 17 de Agosto de 2011, do vemurafenib para o tratamento do melanoma metastático ou irressecável, com a mutação BRAF V600E. Outro fármaco, com a mesma indicação que o vemurafenib foi aprovado pela FDA, em 30 de Março de 2013: o dabrafenib. O estudo de fase I envolveu 184 doentes, incluindo 156 com melanoma metastizado, testou a segurança e a tolerabilidade do fármaco. No estudo de fase II, foram tratados com dabrafenib, 92 doentes, com a dose recomendada de 150mg, duas vezes ao dia, e resultou em respostas completas ou parciais em 25 dos 36 doentes com a mutação BRAF V600 (11,30). A duração da resposta foi positiva e 17 doentes (47%) mantiveram-se em tratamento durante 6 meses. As taxas de resposta foram afetadas pelo tipo de mutação BRAF. Os doentes com a mutação BRAF V600E tiveram uma taxa de resposta de 60% (53% respostas parciais e 7% respostas completas), enquanto os doentes com a mutação BRAK V600K tiveram uma taxa de resposta parcial de apenas 13%. Estes resultados sublinham a importância de pesquisar em todos os

doentes o tipo de mutação, por forma a identificar os doentes que mais beneficiarão com o tratamento com inibidores BRAF. O estudo de fase III comparou o dabrafenib com a dacarbazina, assim como aconteceu com o vemurafenib. Doentes com melanoma metastizado e portadores da mutação BRAF V600 foram randomizados e agrupados em dois grupos. O grupo tratado com dabrafenib (150mg, duas vezes por dia) incluiu 187 doentes e o grupo tratado com a dacarbazina (1,000 mg/m², a cada três semanas) incluiu 63 doentes. A taxa de resposta no grupo tratado com dabrafenib foi de 50% comparativamente à taxa de 6% verificada no grupo tratado com dacarbazina. A mediana da sobrevivência livre de doença foi de 5.1 meses no primeiro grupo e de 2.7 meses no segundo (24,30). Este estudo demonstrou uma eficácia do dabrafenib muito superior à da dacarbazina, nos doentes com melanoma metastizado, com a mutação BRAF. Há evidência de que o uso de um inibidor BRAF em monoterapia conduz a uma reativação da via MAPK. Aproximadamente 15% dos doentes respondem e quase todos os doentes que respondem acabam por adquirir resistência a estes fármacos, dentro de 6-7 meses. A resistência pode ser mediada por diversos mecanismos, incluindo mutações secundárias, modificações epigenéticas no gene BRAF, modificações no metabolismo da droga e ativação de vias compensatórias, levando ao aumento da sobrevivência das células tumorais. Estes mecanismos de resistência têm sido alvo de inúmeros estudos e foi demonstrado que a resistência adquirida aos inibidores BRAF não segue as vias comuns de resistência a outros inibidores que competem pelo ATP dirigidos às cinases (21). O tratamento de lesões isoladas em crescimento e a continuação do tratamento com inibidores BRAF é vantajoso, uma vez que foi demonstrado que os mecanismos de resistência não são os mesmos entre diferentes metástases, mesmo tratando-se do mesmo doente. Muitos mecanismos estão a ser propostos, e a presença de mutações NRAS e MEK, assim como outras, podem estar implicadas. O grande desafio destas novas terapêuticas passa

por conseguir contornar estes mecanismos e potenciar o efeito dos novos fármacos, através da combinação destes.

5.2.4 Inibidores da cinase regulada por sinal extracelular mitogénio-ativado (MEK)

O MEK é o único substrato conhecido do BRAF. As MEK são consideradas alvos importantes, encontrando-se muitos estudos em desenvolvimento, no sentido de criar novas drogas para inibir esta via (2,21,31). A inibição do MEK bloqueia a proliferação celular e induz a apoptose. Os inibidores MEK foram desenvolvidos primeiro do que os inibidores BRAF, mas estes mostraram uma atividade limitada, nos doentes com melanoma. Contudo, nestes estudos iniciais, não foi determinada a presença de mutações BRAF, o que pode explicar este facto. Estudos mais recentes que incluíram a pesquisa da mutação BRAF, nos doentes com melanoma, mostraram resultados muito mais positivos, conduzindo à aprovação de um fármaco: o trametinib (8,20,31). O trametinib (2mg, orais, duas vezes por dia) foi aprovado, em 29 de Maio de 2013, pela FDA, para o tratamento de doentes adultos, com melanoma metastizado ou irressecável, com a mutação BRAF V600E ou V600K. Este fármaco é um inibidor MEK não competitivo, que não compete com o ATP pelo local de ligação. No estudo de fase I, que incluiu 206 doentes com tumores sólidos avançados, a dose máxima tolerada foi de 3 mg, uma vez por dia e a dose estabelecida para a fase II foi de 2mg, duas vezes por dia (2,21,31). Os efeitos adversos mais comuns foram a *rash* ou a dermatite em 82% dos doentes e a diarreia em 42% dos doentes. O estudo de fase II do trametinib incluiu 97 doentes com melanoma com a mutação BRAF e dividiu-os em dois grupos. Um grupo, incluindo os doentes previamente tratados com um inibidor BRAF (40 doentes), não havendo resposta objetiva e outro grupo incluindo os doentes previamente tratados com dacarbazina ou imunoterapia (57 doentes), onde se observou uma taxa de resposta de 25%. Estes resultados sugeriram que a resistência aos inibidores BRAF se desenvolvia a partir da

exposição repetida ao fármaco (1). O trametinib não está indicado em doentes que tenham sido tratados previamente com inibidores BRAF. Num estudo, recente, de fase III o trametinib foi comparado com o tratamento com quimioterapia (dacarbazina ou paclitaxel), em 322 doentes com melanoma e mutações BRAF, não previamente tratados. A mediana da sobrevivência livre de doença (4.8 meses *versus* 1.5 meses) e a sobrevivência global (81% *versus* 67%) foram maiores no grupo tratado com trametinib. Em contraste, com os inibidores BRAF, o carcinoma espinhocelular não foi um efeito adverso, verificado em nenhuma fase dos estudos (21,22,31). Contudo, o trametinib não teve resultados tão eficazes como os inibidores BRAF, dabrafenib e vemurafenib, mas este pode ser uma opção nos doentes que não conseguem tolerar a toxicidade dos inibidores BRAF, ou naqueles doentes quem desenvolvem resistência. A combinação destas armas terapêuticas é um desafio importante para os próximos estudos. Atualmente estão a ser desenvolvidos inúmeros inibidores MEK, para o tratamento do melanoma: o selumetinib, o PD-0325901, o MEK 162, o refametinib, entre outros. O MEK 162 é um inibidor MEK muito promissor, mostrando respostas de 20%, em doentes com melanoma com mutação NRAS.

5.2.5 Inibidores ERK

O SCH772984, é um inibidor seletivo dos recetores ERK1/ERK2, que compete com o ATP e tem demonstrado inibir eficazmente a via MAPK e, conseqüentemente, a proliferação celular em células tumorais resistentes aos inibidores BRAF e MEK, o que promove a importância de se desenvolverem mais estudos com estes inibidores. O BVD-523 é outro inibidor ERK1/ERK2, que se encontra em estudo, em várias neoplasias avançadas. Os resultados destes estudos não são ainda totalmente conhecidos. O melanoma é uma neoplasia com vários alvos terapêuticos possíveis, pelo que no futuro a combinação destes inibidores possam resolver esta doença.

5.2.6 Inibidores da via PI3K– Akt

O c-KIT é um recetor tirosina-cinase que ao ligar-se ao seu ligando, ativa a via MAPK, as cinases fosfatidilinositol 3/ e o oncogene homólogo do timoma murino viral v-akt (PI3K/AKT e a cinase Janus/ um transdutor de sinal e um ativador da transcrição (JAK/STAT)) são vias de sinalização que, uma vez alteradas, resultam em efeitos na proliferação e na sobrevivência (8,20,21). Dependendo do estudo, as mutações no c-KIT foram observadas em 0-27% dos melanomas mucosos, 9-23% dos melanomas acrais e 0-16.7% dos melanomas nas áreas cutâneas fotoexpostas (21,32). Os melanomas mucosos e acrais são, relativamente, raros nas populações ocidentais (inferior a 20% de todos os casos de melanoma). Adicionalmente, a sensibilidade aos inibidores c-KIT varia de acordo com a localização da mutação. Um estudo conduzido com o inibidor c-KIT, nilotinib, para o tratamento de doentes com melanomas mutados, especialmente em melanomas mucosos e acrais, apontou respostas em apenas 5-7%. O subgrupo de doentes que beneficiaria com estes inibidores seria, igualmente, pequeno. No entanto, foram vários os resultados positivos em inúmeros casos, incluídos em alguns estudos, verificando-se respostas com uma duração significativa, com o tratamento com o imatinib e outros inibidores c-kit, em doentes com a via c-KIT mutada/ativada. Estes casos conduziram a inúmeros estudos de fase II. Nestes estudos, os inibidores c-KIT, como o imatinib e o nilotinib, foram utilizados em doentes com mutações no c-KIT. Um estudo de fase II, realizado na China, (43 doentes, 21 dos quais eram melanomas acrais e 11 dos quais era melanomas mucosos), utilizou 400mg/dia, de imatinib (dose aumentada para 800mg/dia caso se verificasse progressão tumoral) e a taxa de resposta foi de 23.3%, a mediana da sobrevivência livre de doença foi de 3.5 meses e a taxa de sobrevivência a um ano foi de 51%. Noutro estudo de fase II, realizado nos USA, 28 doentes com mutações/amplificações KIT, foram tratados com 800mg/dia de imatinib. Embora 16% dos doentes tenham tido respostas até um ano, os objetivos não foram atingidos e os resultados foram pouco animadores. Os

autores apontaram que as taxas de resposta podiam ser aumentadas selecionando doentes com mutações KIT funcionalmente relevantes (3). Num estudo de fase III comparou-se o nilotinib com a dacarbazina, em doentes com melanoma metastizado ou irressecável, com mutações c-KIT. O nilotinib foi administrado, oralmente, duas vezes por dia, na dose de 400mg. O estudo inclui 120 doentes, sendo randomizados e divididos em dois grupos: um tratado com nilotinib e outro tratado com dacarbazina. Os resultados deste estudo ajudarão a uma melhor compreensão da relevância destes fármacos no tratamento do melanoma. Inúmeras complicações cardíacas foram registadas com o uso destes fármacos, considerando-se a toxicidade cardíaca um problema a contornar, desde os estudos de fase II (2,21,24). O imatinib mostrou uma atividade modesta, nos doentes com melanoma metastizado e com mutações/amplificação na via KIT, sendo mais sensível a algumas mutações, nomeadamente quando as mutações são no domínio justamembrana (L596, V559) (21). Embora o imatinib se encontre comercialmente disponível, este não se encontra aprovado para este subgrupo de doentes. Outras drogas, como o dasatinib e o sunitinib, têm atividade nos melanomas com mutações c-KIT. Estes estudos sublinham o desafio de se identificar os doentes com melanomas c-Kit mutados, que beneficiarão com o tratamento com estes inibidores.

5.2.7 Inibidores BRAF e MEK em combinação

A resistência adquirida com o tratamento, em monoterapia, com os inibidores BRAF é quase universal, pelo que os estudos a combinar diversas terapêuticas começaram a ser desenvolvidos. A reativação da via MAPK é um dos mecanismos primários de resistência. Estudos de fase I e II compararam o tratamento do trametinib (1 ou 2mg por dia) combinado com o dabrafenib (150mg por dia) com a monoterapia com o dabrafenib (2,33). A mediana da sobrevivência livre de doença foi de 9.4 meses *versus* 5.8 meses, no grupo com a combinação de fármacos e no grupo com o dabrafenib sozinho, respetivamente. As taxas de resposta foram também superiores na combinação terapêutica (76% *versus* 54%) do que no grupo

tratado com a monoterapia (2,33). Estes resultados conduziram à aprovação da combinação do dabrafenib com o trametinib, pela FDA, em Janeiro de 2014, seguindo-se os estudos de fase III. Muitos especialistas acreditam que o uso individual dos inibidores BRAF vai ser substituído por esta combinação, uma vez que há uma potenciação dos seus resultados individuais. Esta combinação não resultou num acréscimo de toxicidade. Estes resultados são novidades muito recentes no tratamento do melanoma, esperando-se mais estudos com resultados animadores.

6. Conclusões

O tratamento do melanoma manteve-se imutável nas últimas décadas, sem novas estratégias terapêuticas. O aprofundamento da patogénese do melanoma conduziu ao aparecimento de novos fármacos e ao aumento do prognóstico destes doentes. A análise global das mutações presentes nos melanomas é muito importante na decisão terapêutica a tomar e o uso destes fármacos em estadios menos avançados deve ser testado na tentativa de encontrar a fórmula mais eficaz para potenciar estas novas armas terapêuticas. O impacto nos custos de tratamento destes doentes é, também, relevante, pois vêm trazer custos acrescidos relevantes. De acordo com o *Red Book*, um tratamento com ipilimumab, para um adulto de 70 quilogramas (kg), na dose de 10 mg/kg, a cada três semanas, para quatro doses é de 100,800\$, comparativamente a 8,000\$, que é o preço estimado para um programa de 6 doses *standard* com dacarbazina, a quimioterapia convencional. Um tratamento com vemurafenib, na dose recomendada e perfazendo 28 semanas de tratamento, custará 60,000\$. Estes custos terão o seu papel na implantação de novas terapêuticas, tornando-se muito importante determinar quais os doentes que mais beneficiarão com os novos fármacos. Esta seleção não deve ser baseada apenas nos custos dos tratamentos mas, também, no benefício que estas podem trazer ao doente.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Ricardo Vieira pelo apoio incondicional prestado, por toda a disponibilidade e amabilidade. Agradeço ainda o apoio da família e amigos.

Referências bibliográficas

1. Olszanski AJ. Current and Future Roles of Targeted Therapy and Immunotherapy in Advanced Melanoma. 2014;20(4).
2. Saranga-Perry V, Ambe C, Zager JS, Kudchadkar RR. Recent developments in the medical and surgical treatment of melanoma. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2014 Mar 26 [cited 2014 Apr 15];0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676837>
3. Livingstone E, Zimmer L, Vaubel J, Schadendorf D. Current advances and perspectives in the treatment of advanced melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2012 May [cited 2014 Apr 15];10(5):319–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432863>
4. Eggermont AMM, Robert C. New drugs in melanoma: It's a whole new world. *Eur J Cancer* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Sep [cited 2014 Mar 24];47(14):2150–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802280>
5. Tentori L, Lacal PM, Graziani G. Challenging resistance mechanisms to therapies for metastatic melanoma. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Dec [cited 2014 Mar 23];34(12):656–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210882>
6. F. S, P. Q. Upcoming strategies for the treatment of metastatic melanoma. *Arch Dermatol Res* [Internet]. Springer Verlag (Tiergartenstrasse 17, Heidelberg D-69121, Germany); 2012 Apr [cited 2014 Apr 15];304(3):177–84. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012366732>
7. Gogas H, Polyzos A, Kirkwood J. Immunotherapy for advanced melanoma: Fulfilling the promise. *Cancer Treat Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Dec [cited 2014 Apr 9];39(8):879–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725878>
8. Batus M, Waheed S, Ruby C, Petersen L, Bines SD, Kaufman HL. Optimal Management of Metastatic Melanoma: Current Strategies and Future Directions. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Mar 27];14(3):179–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677693>
9. Lee C, Collichio F, Ollila D, Moschos S. Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 [cited 2014 Apr 7];31(2):141–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23438377>
10. Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Mar 1 [cited 2014 Mar 21];383(9919):816–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24054424>

11. Mandalà M, Voit C. Targeting BRAF in melanoma: Biological and clinical challenges. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2013 Sep [cited 2014 Mar 21];87(3):239–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415641>
12. Nieweg OE, Kroon BBR. Isolated limb perfusion with melphalan for melanoma. *J Surg Oncol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Apr 15];109(4):332–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421252>
13. Laks S, Brueske K a, Hsueh EC. Neoadjuvant treatment of melanoma: Case reports and review [Internet]. *Experimental Hematology and Oncology*. 2013. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L370307375><http://www.ehonline.org/content/2/1/30><http://dx.doi.org/10.1186/2162-3619-2-30><http://gerion.greendata.es:443/sfxlcl3?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=21623619&id=doi:10.1186%2F2162-3619-2-30&atitle=Neoadjuvant+treatment+of+melanoma%3A+Case+reports+and+review&stitle=Exp.+Hematol.+Oncol.&title=Experimental+Hematology+and+Oncology&volume=2&issue=1&spage=&epage=&aulast=Laks&aufirst=Shachar&aunit=S.&aufull=Laks+S.&co>
14. Callahan MK, Postow M a., Wolchok JD. Immunomodulatory therapy for melanoma: Ipilimumab and beyond. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 [cited 2014 Apr 1];31(2):191–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3653249&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Wolchok JD, Hodi FS, Weber JS, Allison JP, Urba WJ, Robert C, et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Apr 7];1291:1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23772560>
16. Page DB, Postow M a, Callahan MK, Wolchok JD. Checkpoint modulation in melanoma: an update on ipilimumab and future directions. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Apr 15];15(5):500–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23933888>
17. Sanford M. Ipilimumab: in previously treated patients with advanced melanoma. *BioDrugs* [Internet]. 2012;26(3):185–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22530681>
18. Pretto F, Neri D. Pharmacotherapy of metastatic melanoma: Emerging trends and opportunities for a cure. *Pharmacol Ther* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 Sep [cited 2014 Apr 15];139(3):405–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23711792>
19. Hodi FS, Day SJO, Mcdermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. NIH Public Access. 2013;363(8):711–23.

20. Azijli K, Stelloo E, Peters GJ, Eertwegh AJMVANDEN. New Developments in the Treatment of Metastatic Melanoma : Immune Checkpoint Inhibitors and Targeted Therapies. 2014;1506:1493–505.
21. Homet B, Ribas A. New drug targets in metastatic melanoma. *J Pathol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Mar 26];232(2):134–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24027077>
22. Jang S, Atkins MB. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Feb [cited 2014 Mar 23];14(2):e60–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369684>
23. Manuscript A. strategies for therapeutic management. 2014;32(25):3009–18.
24. Johnson DB, Sosman J a. Update on the targeted therapy of melanoma. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Apr 7];14(2):280–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23420410>
25. Held MA, Langdon CG, Platt JT, Graham-steed T. *NIH Public Access*. 2014;3(1):52–67.
26. Kudchadkar RR, Smalley KSM, Glass LF, Trimble JS, Sondak VK. Targeted therapy in melanoma. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 [cited 2014 Mar 21];31(2):200–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23438383>
27. Brown MP, Long G V. The use of vemurafenib in Australian patients with unresectable or metastatic melanoma containing the V600 BRAF gene mutation. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2014 Apr 15];10 Suppl S:1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24712861>
28. Bollag G, Tsai J, Zhang J, Zhang C, Ibrahim P, Nolop K, et al. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Mar 23];11(11):873–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23060265>
29. Banaszynski M, Kolesar JM. Vemurafenib and ipilimumab: new agents for metastatic melanoma. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2013 Jul 15 [cited 2014 Apr 15];70(14):1205–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23820456>
30. Menzies a M, Long G V, Murali R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. Dove Medical Press; 2012;6:391–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23251089>
31. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman J a, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2014 Apr 15];31(4):482–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248257>

32. Krathen M. Malignant melanoma: advances in diagnosis, prognosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Mar [cited 2014 Mar 28];31(1):45–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361289>
33. Kefford RF, Ph D, Sosman J, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, et al. NIH Public Access. 2013;367(18):1694–703.