



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS MARGARIDA DE OLIVEIRA LOPES PESSOA MARTINS

***INIBIDORES DO CHECKPOINT IMUNOLÓGICO NO TRATAMENTO
DO CANCRO CUTÂNEO***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA

FEVEREIRO/2023

Inibidores do checkpoint imunológico no tratamento do cancro cutâneo

Revisão narrativa

Inês Margarida de Oliveira Lopes Pessoa Martins¹

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Ricardo José David Costa Vieira²

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

¹ ines.margarida999@gmail.com

² ricardo.jdc.vieira@gmail.com

Índice

1. Introdução	7
2. Metodologia	9
3. Discussão	10
3.1. Mecanismos de ação dos inibidores do checkpoint imunológico	10
3.2. Critérios de resposta	11
3.3. Cancro cutâneo	11
3.3.1. Melanoma	11
3.3.2. Carcinoma basocelular	14
3.3.3. Carcinoma espinocelular	15
3.3.4. Carcinoma de células de Merkel	20
3.4. Eventos adversos	24
3.5. Biomarcadores de resposta	29
4. Conclusões	31
5. Tabelas e figuras	32
6. Agradecimentos	34
7. Referências bibliográficas	35

Lista de abreviaturas e siglas

BRAF - *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*

CAA – Célula apresentadora de antígenos

CBC- Carcinoma basocelular

CCM-Carcinoma de células de Merkel

CEC- Carcinoma espinocelular cutâneo

CTLA-4 - *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*

DP- Doença progressiva

EAs- Eventos adversos

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR- inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico

EMA - Agência Europeia do Medicamento

FDA - *Food and Drug Administration*

imEAs- Eventos adversos imunomediados

irRC- immune-related Response Criteria

mg/kg - miligrama por quilograma

MHC- complexo major de histocompatibilidade

PD-1 – *Programmed cell Death 1*

PD-L1 - *Programmed cell Death Ligand 1*

pRC- Resposta patológica completa

RC-Resposta completa

RECIST- Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

RP-Resposta parcial

RtEAs – Eventos adversos relacionados com o tratamento

SG – Sobrevivência global

SLP- Sobrevivência livre de progressão

SLR – Sobrevivência livre de recorrência

TR – Taxa de resposta

TRG-taxa de resposta global

Resumo

Introdução: O melanoma cutâneo e os câncros epiteliais da pele são os tipos de câncer mais comuns nas populações de pele branca. Todas estas entidades mostram taxas de incidência crescentes em todo o mundo. Os câncros epiteliais da pele constituem um problema para os serviços de saúde, pois são causa de uma morbidade significativa. Já o melanoma é responsável por dezenas de milhares de mortes por ano a nível global. Após décadas de resultados decepcionantes, a imunoterapia tornou-se um tratamento clinicamente validado, nomeadamente na área da dermatologia. Esta pode assumir diversas formas, incluindo a administração de anticorpos que bloqueiam as chamadas vias do checkpoint imunológico: anticorpos anti *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1), anti *Programmed Death 1* (PD-1) e anti *Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4* (CTLA-4) têm sido um foco de atenção, caracterizados por uma resposta antitumoral duradoura e bons perfis de segurança.

Materiais e Métodos: Para a elaboração desta revisão da literatura foram consultadas as bases de dados PubMed, Web of Science e Embase. Incluíram-se ainda alguns artigos importantes complementares, sites e um livro. Após a análise criteriosa de 37 artigos, realizou-se o presente trabalho.

Resultados: Neste momento os inibidores do checkpoint imunológico (ICI) aprovados para o tratamento do melanoma são o ipilimumab, o nivolumab e o pembrolizumab usados no tratamento de tumores irresssecáveis ou metastáticos e também como terapêutica adjuvante. Para o carcinoma espinocelular cutâneo avançado estão aprovados o cemiplimab e o pembrolizumab. O cemiplimab é o único ICI aprovado para o tratamento do carcinoma basocelular avançado. O avelumab e o pembrolizumab estão aprovados para o carcinoma de células de Merkel avançado. Os eventos adversos resultantes desta terapêutica são muito comuns, atingindo os 97.70% numa revisão sistemática e metanálise que envolveu 392 doentes. No entanto, são na sua maioria de grau inferior a 3. Existem neste momento 3 biomarcadores de resposta aprovados pela FDA: nível de expressão de PD-L1, instabilidade de microssatélites e carga mutacional (TMB).

Conclusão: A incidência de tumores cutâneos continua a aumentar e o uso de imunoterapia no seu tratamento é uma área em expansão. Os ICI têm vindo a assumir um papel importante neste domínio, sobretudo no tratamento das formas mais avançadas de doença, permitindo um aumento na sobrevivência de muitos doentes. Apesar dos claros benefícios clínicos do uso de ICI no tratamento de tumores cutâneos, os eventos adversos imunomediados (imEAs) a eles associados não são negligenciáveis. Urge atingir uma melhor compreensão dos marcadores preditivos de resposta e mecanismos de resistência aos ICI, de modo a identificar subgrupos de doentes que têm maior probabilidade de responder a esta terapêutica.

Palavras-chave: câncer cutâneo; imunoterapia; inibidores do checkpoint imunológico; ipilimumab; nivolumab; pembrolizumab; cemiplimab; avelumab.

Abstract

Introduction: Cutaneous melanoma and epithelial skin cancers are the most common cancers in populations with fair skin. All these entities show increasing incidence rates worldwide. Epithelial skin cancers are a problem for health services, as they cause significant morbidity. Melanoma, on the other hand, is responsible for tens of thousands of deaths per year globally. After decades of disappointing results, immunotherapy has become a clinically validated treatment, particularly in dermatology. It can take several forms, including the administration of antibodies that block the immune checkpoint pathways: anti Programmed Death Ligand 1 (PD-L1), anti Programmed Death 1 (PD-1) and anti Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4 (CTLA-4) antibodies have been a focus of attention, characterised by a durable antitumour response and good safety profiles.

Materials and Methods: PubMed, Web of Science and Embase databases were consulted for this literature review. Some important complementary articles, websites and a book were also included. After the careful analysis of 37 articles, the present work was carried out.

Results: At this moment the immune checkpoint inhibitors (ICI) approved for the treatment of melanoma are ipilimumab, nivolumab and pembrolizumab used in the treatment of unresectable or metastatic tumours and also as adjuvant therapy. For advanced cutaneous squamous cell carcinoma, cemiplimab and pembrolizumab are approved. Cemiplimab is the only ICI approved for the treatment of advanced basal cell carcinoma. Avelumab and pembrolizumab are approved for advanced Merkel cell carcinoma. Adverse events resulting from this therapy are very common, reaching 97.70% in a systematic review and meta-analysis involving 392 patients. However, they are mostly below grade 3. There are currently 3 FDA approved biomarkers of response: PD-L1 expression level, microsatellite instability and mutational burden (BMT).

Conclusion: The incidence of skin tumours continues to increase and the use of immunotherapy in their treatment is an expanding area. ICIs have been assuming an important role in this field, especially in the treatment of the most advanced forms of disease, allowing an increase in survival for many patients. Despite the clear clinical benefits of using ICIs in the treatment of skin tumours, the immune-mediated adverse events (imEAs) associated with them are not negligible. A better understanding of predictive markers of response and mechanisms of resistance to ICIs is urgently needed to identify subgroups of patients who are more likely to respond to this therapy.

Keywords: Skin cancers; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; ipilimumab; nivolumab; pembrolizumab; cemiplimab; avelumab.

1. Introdução

O melanoma cutâneo e os cancros epiteliais da pele são os tipos de cancro mais comuns nas populações de pele branca. Todas estas entidades mostraram taxas de incidência crescentes em todo o mundo. Este aumento é largamente atribuído à crescente exposição à radiação ultravioleta (UV). Os cancros epiteliais da pele constituem um problema para os serviços de saúde, pois apesar da sua mortalidade relativamente baixa, são causa de uma morbilidade significativa. Relativamente ao melanoma cutâneo, as taxas de incidência ainda estão a aumentar na maioria dos países europeus e nos Estados Unidos da América (EUA). Estima-se que 57.000 pessoas tenham morrido de melanoma em 2020, de acordo com a GLOBOCAN.(1) Nos EUA foram recentemente comunicados números decrescentes de casos de morte, refletindo provavelmente a eficácia dos novos tratamentos sistémicos. (1, 2)

Após décadas de resultados dececionantes, a imunoterapia tornou-se um tratamento clinicamente validado para inúmeros tipos de cancro, nomeadamente na área da dermatologia. Esta pode assumir diversas formas, incluindo a administração de anticorpos que bloqueiam as chamadas vias do checkpoint imunológico. Os tratamentos com anticorpos anti *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1), anti *Programmed Death 1* (PD-1) e anti *Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4* (CTLA-4) têm sido um foco de atenção. (3) Os tumores malignos tiram partido das vias inibitórias PD-1 / PD-L1 ou CTLA-4 para escapar ao sistema imune. (4) A ligação de anticorpos ao CTLA-4 (ipilimumab), PD-L1 (avelumab) ou ao PD-1 (pembrolizumab, nivolumab e cemiplimab) resulta na revogação desta sinalização inibidora no micro-ambiente tumoral ou nos gânglios linfáticos drenantes. (5) A perturbação deste eixo pode induzir remissões duradouras em diferentes tipos de cancro, o que levou a numerosas aprovações da Food and Drug Administration (FDA) e da European Medicines Agency (EMA) para o tratamento do melanoma (4), carcinoma espinocelular (CEC), carcinoma de células de Merkel (CCM) e carcinoma basocelular (CBC) (6), entre outros.

Ao contrário da quimioterapia, os ICI caracterizam-se por uma resposta antitumoral duradoura e bons perfis de segurança. (7)

O primeiro ICI a ser aprovado na área da dermatologia, nomeadamente para o tratamento de melanoma cutâneo, foi o ipilimumab, um anti CTLA-4, em 2011. Seguiram-se os inibidores da PD-1, pembrolizumab e nivolumab, em 2014, que hoje constituem a terapêutica padrão do melanoma metastático, em monoterapia ou combinados com anti-CTLA-4. (7)

O anti PD-L1 avelumab, foi aprovado pela primeira vez em 2017, como terapêutica sistémica para os doentes com CCM metastizado. (7, 8)

Em 2018, o cemiplimab, inibidor PD-1, recebeu a sua primeira aprovação, para o tratamento do CEC localmente avançado ou metastático. (9)

A imunoterapia tornou-se assim uma peça fulcral no tratamento de tumores avançados. (8)

Deste modo, pretende-se com este trabalho realizar uma revisão da literatura mais recente sobre o uso de inibidores do checkpoint imunológico no tratamento de cancro cutâneo, nomeadamente: melanoma, CBC, CEC e CCM.

2. Metodologia

Para a realização desta revisão da literatura foi feita uma pesquisa na base de dados PubMed utilizando a seguinte equação: ("Immune Checkpoint Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]) AND ("Skin Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Skin Neoplasms/therapy"[Mesh]). De forma a restringir os resultados, aplicaram-se os seguintes filtros: "full text", "last 5 years", "humans", "english", "french" e "portuguese". Foi também feita uma pesquisa na base de dados Web of science, segundo a equação: "Immune Checkpoint Inhibitors" AND "Skin Neoplasms". Por fim, esta foi expandida à base de dados Embase, segundo a equação: ("Immune Checkpoint Inhibitors"/exp OR "Immune Checkpoint Inhibitors ") AND ("Skin tumor"/exp OR "skin tumor"). De forma a restringir os resultados, aplicaram-se os seguintes filtros: "2020-2023", "english", "french" e "portuguese", "avelumab", "cemiplimab", "cytotoxic T lymphocyte antigen 4", "immune checkpoint inhibitor", "ipilimumab", "nivolumab", "pembrolizumab", "programmed death 1 ligand", "programmed death 1 receptor", "basal cell carcinoma", "cutaneous melanoma", "Merkel cell carcinoma", "squamous cell carcinoma" e "squamous cell skin carcinoma". Foram selecionados os artigos disponíveis apenas na Embase, excluindo os sobreponíveis com a Medline.

Assim, até à data da última pesquisa efetuada (23/01/2023), obtiveram-se 597 artigos, nas 3 bases de dados. A seleção inicial foi feita com base no título e resumo dos artigos, dos quais foram excluídos 359 por não servirem o propósito desta revisão. Finda esta fase, restaram 238 artigos que foram submetidos a uma análise mais detalhada tendo em conta critérios de inclusão e de exclusão. Foram incluídos os artigos referentes à eficácia e segurança da utilização de inibidores do checkpoint imunológico no tratamento de tumores cutâneos, nomeadamente melanoma, CBC, CEC e CCM. Pelo contrário, excluíram-se todos aqueles que abordavam tumores não cutâneos (úvea, conjuntiva, mucosa), outros tumores cutâneos fora do âmbito do estudo (hidradenocarcinoma), tratamento em monoterapia com outros fármacos além do ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab ou cemiplimab, uso de ICI na prevenção e não no tratamento, opiniões de peritos e relatos de caso. Com a aplicação destes critérios excluíram-se 213 artigos, restando 24 artigos elegíveis para esta revisão.

A este total de referências bibliográficas foi necessário acrescentar mais 13 artigos que permitiram complementar a elaboração desta revisão, assim como o livro "How the Immune System Works". Foi ainda consultado o site ClinicalTrials.gov para avaliar os estudos clínicos que estão atualmente curso.

O gestor de referências utilizado foi o Endnote Web

3. Discussão

3.1. Mecanismos de ação dos inibidores do checkpoint imunológico

A ativação das células T requer o reconhecimento de um antígeno apresentado por um complexo major de histocompatibilidade (MHC) na superfície de uma célula apresentadora de antígeno (CAA). Este reconhecimento é feito através da interação entre os recetores da célula T (RCT) e as moléculas MHC.(10) No entanto, isto não é suficiente. As células T necessitam de um segundo sinal co-estimulatório: a ligação da proteína B7 na superfície das CAAs à molécula CD28 na superfície das células T. (11) (Figura 1)

Por outro lado, as proteínas B7 nas CAA podem também ligar-se a outros recetores nas células T designados CTLA-4. A maioria das células T apresenta continuamente moléculas CD28 na sua superfície, enquanto que, nas células T *naïve*, os recetores CTLA-4 permanecem no interior da célula. Dois dias após a primeira ativação das células T, os CTLA-4 começam a deslocar-se desses reservatórios para a superfície das células. A afinidade das proteínas B7 pelos recetores CTLA-4 é muito superior à afinidade pelos CD28. Assim, à medida que o tempo passa, as moléculas CTLA-4 competem com as CD28 pela ligação à proteína B7 e o número limitado destas últimas liga-se sobretudo aos CTLA-4 e não aos CD28. (Figura 2) Isto torna difícil a reativação das células T e ajuda a limitar a resposta imune adaptativa. (11)

A molécula PD-1 também pode ajudar a desativar as células T. A sua expressão na superfície das células T aumenta após a sua ativação, tal como acontece com a molécula CTLA-4. O ligando da PD-1, PD-L1, é expresso na superfície de diversos tipos de células, nomeadamente em tecidos inflamados. Também as células tumorais podem exprimir PD-L1 e outras células no ambiente tumoral podem ser induzidas a expressá-lo em resposta a citocinas como o interferão-gama, que resultam da inflamação associada ao tumor. Quando a proteína PDL-1 se liga à PD-1 nas células T, estas tornam-se letárgicas. A ligação da PD-1 ao seu ligando não interfere com o processo de ativação. Esta ligação suprime a função efetora das células T previamente ativadas (por exemplo a sua capacidade de matar as suas células alvo) e a sua capacidade de proliferar. (11)

Em conjunto, as moléculas CTLA-4 e PD-1 funcionam como *checkpoints* imunológicos que permitem dispensar as células T da sua função, por exemplo nas fases finais de um processo infeccioso. Isto permite minimizar os danos colaterais passíveis de ocorrer caso a resposta imunitária não tivesse qualquer restrição. Por outro lado, estes mecanismos permitem aos tumores escaparem a esta barreira de defesa. (10, 11)

O princípio do uso de ICI no tratamento do cancro é a utilização de anticorpos monoclonais que bloqueiam a interação entre as proteínas do checkpoint imunológico nas células T e os seus ligandos, reativando assim a resposta anti-tumoral. Um dos primeiros ICI a ser comercializado foi o ipilimumab, que se liga à proteína CTLA-4 na superfície das células T e previne que esta esgote todas as proteínas B7 nas CAAs. Os anticorpos monoclonais anti PD-1 (pembrolizumab, nivolumab e cemiplimab) e anti-PD-L1 (avelumab) bloqueiam a interação entre estas duas

proteínas. De forma geral, a imunoterapia com anticorpos contra o eixo PD-1/PD-L1 funciona melhor se as células tumorais do doente expressarem altos níveis de PD-L1. (11)

Os anticorpos anti CTLA-4 e anti PD-1/PD-L1 atuam em diferentes fases da diferenciação e função das células T. Os primeiros levantam a inibição das células T na fase de *priming* da resposta imunitária antitumoral (10, 12), prevenindo a ativação das células T nos órgãos linfóides secundários. (10, 11) Já os anticorpos anti-PD-1/PD-L1 levantam a inibição das células T na fase efetora (12), isto é, funcionam como reguladores negativos da resposta anti-tumoral, no microambiente tumoral.(10, 11)

3.2. Critérios de resposta

A resposta tumoral à imunoterapia é diferente da resposta à quimioterapia. Nos primeiros ensaios sobre o uso de imunoterapia no tratamento do melanoma, os investigadores mostraram-se preocupados com o uso dos critérios de resposta Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) (13). Descreveram um padrão de resposta único designado pseudoprogessão. Alguns doentes com critérios de progressão segundo os RECIST (um aumento da soma das medições das lesões alvo, aumento inequívoco da doença não alvo ou o aparecimento de novas lesões) revelaram respostas tardias, mas evidentes e duradouras.(14) Os RECIST podem não captar totalmente o efeito dos ICI na taxa de resposta global (TRG) e na sobrevivência livre de progressão (SLP). Nomeadamente, a progressão inicial da doença que antecede uma resposta imune antitumoral efetiva e o alargamento das lesões tumorais, que traduz inflamação e não crescimento tumoral, podem subestimar o efeito do tratamento.(13)

Assim, em 2009, foram propostos critérios de resposta modificados: immune-related response criteria (irRC). Mais tarde, foram publicados irRC revistos, que incorporavam os RECIST 1.1, designados irRECIST, mas não foram aplicados consistentemente. Pela necessidade de padronização e validação dos critérios de resposta, o grupo de trabalho dos RECIST desenvolveu uma guideline para o uso de RECIST 1.1 modificados para imunoterapia: iRECIST. Recomendavam que ensaios de fase 3 devessem utilizar os RECIST 1.1 para os outcomes primários de eficácia (SLP, progressão da doença e BOR) e os iRECIST para análise exploratória. Ensaios de fase 1 e 2 podiam considerar utilizar os iRECIST como critérios primários.(14)

3.3. Cancro cutâneo

3.3.1.Melanoma

Apesar da sua menor prevalência em comparação com outras neoplasias cutâneas, o melanoma da pele é uma das formas mais agressivas de cancro. Enquanto que o melanoma não invasivo (melanoma in situ) tem um bom prognóstico cirúrgico, o melanoma avançado carece de opções

de tratamento curativo. Atualmente, estão disponíveis 3 ICI para o tratamento do melanoma avançado: ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab. A terapêutica combinada com ipilimumab e nivolumab demonstrou maior SG em comparação com ipilimumab em monoterapia. O nivolumab e o pembrolizumab apresentam um perfil de segurança melhor e uma maior SG que o ipilimumab.(8)

Os ICI são usados como primeira linha de tratamento no melanoma avançado.(15)

Ipilimumab

O ipilimumab foi aprovado em 2011 com base nos resultados do ensaio de fase 3 MDX010-20, tornando-se o primeiro ICI a ser indicado para o tratamento do melanoma irresssecável ou metastático. A dose utilizada neste estudo foi de 3 mg/kg. (8)

O regime com a dose de 10 mg/kg utilizado em estudos subsequentes resultou numa SG significativamente mais longa que o regime com 3 mg/kg. No entanto, o primeiro levou também a uma frequência aumentada de eventos adversos relacionados com o tratamento (RtEAs). (8)

Em 2015, o ensaio de fase 3 EORTC 18071 demonstrou uma sobrevivência livre de recorrência (SLR) significativamente aumentada nos pacientes com melanoma estágio III de alto risco completamente ressecado tratados com ipilimumab, em comparação com placebo. Este fármaco foi então aprovado para esta indicação. (8)

Pembrolizumab

A 4 de setembro de 2014, o pembrolizumab foi aprovado pela FDA (aprovação acelerada) para o tratamento do melanoma irresssecável ou metastático com progressão após terapêutica com ipilimumab e com inibidor BRAF (se positivo para a mutação BRAF V600).(16) O ensaio de fase 1 KEYNOTE-001, NCT01295827 demonstrou que o pembrolizumab é seguro e eficaz quer na dose de 2 mg/kg quer na dose de 10 mg/kg de 3 em 3 semanas.(8)

No ensaio KEYNOTE 002, 540 doentes com melanoma irresssecável ou metastático refratário ao ipilimumab foram randomizados (1:1:1) para pembrolizumab 2 ou 10 mg/kg endovenoso a cada 3 semanas ou para quimioterapia. Os participantes que receberam o pembrolizumab demonstraram aumento estatisticamente significativo na SLP. (13) O ensaio de fase 3 KEYNOTE-006E avaliou a eficácia e segurança de 2 dosagens diferentes de pembrolizumab (MK-3475) endovenoso: 10mg/kg a cada 2 semanas (Q2W) e 10mg/kg a cada 3 semanas (Q3W) e comparou os 2 esquemas com o tratamento com 3 mg/kg de ipilimumab a cada 3 semanas. Este estudo envolveu 834 participantes *naïve* para ipilimumab com melanoma irresssecável ou metastático (13). Este ensaio mostrou uma SG prolongada, uma maior SLP e menor toxicidade de alto grau do pembrolizumab em relação ao Ipilimumab. (8) A 18 de dezembro de 2015, com base nos resultados destes 2 ensaios, a FDA garantiu a aprovação regular do pembrolizumab para o tratamento de primeira linha de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático.(8, 13)

Em fevereiro de 2019, o pembrolizumab foi aprovado para o tratamento adjuvante do melanoma de alto risco estágio III, após ressecção cirúrgica. Esta aprovação baseou-se nos resultados do ensaio de fase 3 EORTC1325 / KEYNOTE-054, no qual o pembrolizumab demonstrou induzir maior SLR que o placebo.(8)

A 3 de dezembro de 2021, foi aprovado para o tratamento adjuvante de adultos e adolescentes com 12 ou mais anos com melanoma estágio IIB ou IIC após ressecção completa, com base no ensaio KEYNOTE-716 (NCT03553836). (17)

Trata-se de um ensaio multicêntrico, randomizado, duplamente cego. Na primeira parte do estudo, os doentes foram randomizados para receberem o tratamento com pembrolizumab endovenoso (200 mg ou a dose pediátrica de 2 mg/kg até um máximo de 200 mg, a cada 3 semanas) ou o placebo, até 1 ano de tratamento (17 ciclos), recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Na parte 2, participantes com recorrência da doença confirmada foram autorizados trocar o tratamento com placebo pelo tratamento com pembrolizumab ou a repetirem este último. (17)

Aquando da primeira análise interina (seguimento mediano de 14,4 meses no grupo do pembrolizumab e 14,3 meses no grupo do placebo), 11% dos doentes no grupo do pembrolizumab e 17% dos doentes no grupo placebo experienciaram recorrência da doença ou morreram (hazard ratio (HZ) de 0,65). Aquando da segunda análise interina, (seguimento mediano de 20,9 meses em ambos os grupos), 15% dos doentes no grupo do pembrolizumab e 24% dos doentes no grupo placebo tiveram recorrência da doença ou morreram (HR de 0,61). A SLR mediana não foi atingida em nenhum dos grupos, em nenhum dos momentos.(17)

Nivolumab

No ensaio de fase 3 CHECKMATE-037, o nivolumab demonstrou uma maior proporção de respostas objetivas confirmadas e menos efeitos tóxicos em comparação com a quimioterapia, em doentes com melanoma refratário a ipilimumab e inibidor BRAF. Assim, em dezembro de 2014, a FDA aprovou o uso de nivolumab para esta indicação.(8)

No ano seguinte, a FDA aprovou o uso de nivolumab como terapêutica de primeira linha, em monoterapia, em doentes com melanoma BRAF(V600) *wild-type*, irressecável ou metastático. Esta aprovação baseou-se no perfil risco-benefício favorável associado a um aumento significativo da SG e da SLP demonstrados pelo nivolumab em comparação com a dacarbazina, no ensaio de fase 3 Checkmate 066 NCT01721772.(8)

No ensaio de fase 3 CHECKMATE-238, que contou com a participação de 906 doentes com melanoma de alto risco, avançado, ressecável, observou-se uma maior sobrevivência livre de recorrência e uma menor taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4 (segundo a escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) com o uso de nivolumab em comparação com o ipilimumab. Em dezembro de 2017, o nivolumab foi então aprovado como terapêutica adjuvante para este tumor.(8)

Nivolumab + ipilimumab

A terapêutica combinada com nivolumab e ipilimumab foi primeiramente aprovada pela FDA, em 2015, para o tratamento de melanoma não tratado, BRAF V600 *wild-type*, irressecável ou metastático, com base nos resultados do ensaio de fase 2 CheckMate-069. Entre 109 doentes, a combinação teve uma taxa de resposta (TR) de 60%, em comparação com a taxa de 11% obtida com o ipilimumab em monoterapia e um perfil de segurança aceitável.(8)

Com base nos resultados do ensaio de fase 3 CheckMate-067, em janeiro de 2016, esta terapêutica combinada recebeu aprovação para o tratamento de doentes com melanoma irressecável ou metastático positivo para mutação BRAF V600. O uso conjunto de ipilimumab e nivolumab demonstrou taxas de SLP mais longas do que as obtidas com o ipilimumab em monoterapia.(8)

De acordo com evidência recente, a taxa de OS aos 5 anos é de 52% para a terapêutica com nivolumab + ipilimumab, 44% com nivolumab em monoterapia e 26% com o ipilimumab em monoterapia. No entanto, a terapêutica com nivolumab + ipilimumab acarreta maior grau de efeitos secundários, pelo que selecionar quais os doentes que devem receber a combinação e quais devem ser tratados com nivolumab ou pembrolizumab em monoterapia constitui um grande desafio clínico. (8)

3.3.2.Carcinoma basocelular

O carcinoma basocelular (CBC) é o tumor mais comum em caucasianos, com incidência crescente. A exposição crónica à radiação ultravioleta é o principal fator de risco.(18) Uma pequena parte (até 10%) dos CBC progride para tumores localmente avançados e metastáticos e requer terapêutica sistémica agressiva. Menos de 0,5% metastiza. (18)

Os *hedgehog pathway inhibitors* (HHIs) estão aprovados para o tratamento de CBC localmente avançado ou metastático, mas os seus efeitos adversos e a descontinuação do tratamento são uma preocupação reiterada. Além disto, a resistência ao tratamento ocorre frequentemente, com o decorrer do tempo.(18)

A eficácia da imunoterapia no CBC era previsível, uma vez que é o cancro humano com maior carga mutacional. (8, 19) Em fevereiro de 2021, o cemiplimab foi aprovado pela FDA para doentes com CBC avançado após terapêutica com HHIs com base no ensaio EMPOWER-BCC 1. O estudo incluiu doentes com CBC localmente avançado ou metastático, não ilegíveis para novo tratamento com HHIs por doença progressiva (DP) ou intolerância. (20) Relativamente à coorte de 84 participantes com CBC localmente avançado, o seguimento mediano foi de 15,9 meses e a TRG foi de 32,1%. Seis doentes (7.1%) tiveram uma resposta completa (RC) e 21 (25%) tiveram resposta parcial (RP). A análise interina da coorte de CBC mestastático demonstrou uma TRG de 28,6% (10 de 35 doentes). Um doente teve uma CR e 9 tiveram PR.(18) O cemiplimab está também a ser investigado em combinação com HHI para o tratamento de tumores avançados.(18)

O pembrolizumab mostrou atividade antitumoral contra CBC avançado num ensaio de fase 1b onde 9 participantes receberam pembrolizumab em monoterapia e 7 receberam pembrolizumab+vismodegib (inibidor da via de sinalização Hedgehog). Registou-se um TRG às 18 semanas de 44% e 29%, respetivamente. A SLP a 1 ano foi de 62% e 83%, respetivamente. Assim, a TR à terapêutica dupla não foi superior à do grupo sob monoterapia. O pembrolizumab foi bem tolerado, com dermatite e fadiga como eventos adversos mais comuns. O uso de pembrolizumab no CBC foi ainda reportado em 5 relatos de caso. As respostas clínicas variaram entre DP, RP e RC. (8)

Ensaio futuros devem avaliar o uso de anti- PD-1 como terapêutica de primeira linha, prévia ao tratamento com HHI.(18)

Está em curso um pequeno ensaio de fase 1 sobre o uso de pembrolizumab como terapêutica neoadjuvante em doentes com CBC localmente avançado ressecável da cabeça e do pescoço. O *outcome* primário é a taxa de resposta patológica após 4 ciclos de tratamento seguidos de cirurgia. (20)

O nivolumab também mostrou eficácia contra o CBC avançado, sem eventos adversos graves, em 2 relatos de caso. (8) O uso de nivolumab em monoterapia ou em combinação com ipilimumab no tratamento de doentes com CBC está a ser investigado num ensaio de fase 2 (NCT03521830). Os participantes apresentam doença localmente avançada irressecável ou metastática. Na coorte A, os doentes receberão 480 mg de nivolumab em monoterapia, a cada 4 semanas, quer como tratamento de primeira linha, quer como segunda linha, após HHI. Na coorte B, doentes com CBC progressivo após terapêutica com anti-PD-1, com ou sem tratamento com HHI, receberão nivolumab 240mg+ipilimumab 1 mg/kg, a cada 3 semanas, seguidos de 7 doses de nivolumab 480 mg, a cada 4 semanas.(18)

3.3.3.Carcinoma espinocelular

O carcinoma espinocelular cutâneo (CEC_c) é o segundo tumor cutâneo mais comum. (21, 22, 23, 24) A sua principal causa é a exposição cumulativa à radiação ultravioleta, pelo que as lesões se formam geralmente nas regiões regularmente expostas ao sol, mais frequentemente na cabeça e pescoço.(22, 25) As pessoas de pele mais clara têm maior risco de desenvolver este tumor. A idade avançada e o compromisso do sistema imune constituem outros fatores de risco. (9, 22, 24, 25) Apesar do excelente prognóstico, cerca de 3% dos CEC_c são localmente recorrentes, 4% apresentam metástases ganglionares (18) e 1,5% dos pacientes morre da doença.(18, 21)

A abordagem da doença curável baseia-se na recessão cirúrgica e radioterapia adjuvante. No entanto, numa população global cada vez mais envelhecida, são cada vez mais os casos de carcinoma espinocelular (CEC) inoperável, metastático ou incurável.(21)

Até há pouco tempo, não existia uma terapêutica padrão para o CEC_c avançado(8), isto é, localmente irressecável, com adenopatias regionais irressecáveis ou metástases à distância

múltiplas.(9, 25) As opções terapêuticas sistêmicas convencionais, nomeadamente os citotóxicos e os inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), demonstraram eficácia, mas apresentavam respostas de curta duração e raras CR. Além disto, os agentes citotóxicos revelaram uma elevada toxicidade, particularmente para os doentes idosos e imunocomprometidos.(24, 26)

A imunoterapia revolucionou esta realidade. O uso de ICI no CECc é de elevado interesse, visto que este é um tipo de tumor com alta carga mutacional.(8, 9, 23, 25, 26) Os anti-PD-1 constituem agora a terapêutica padrão para o tratamento do CECc avançado.(9)

Cemiplimab

Agentes dirigidos à PD1 e ao seu ligando (PD-L1) demonstraram taxas de resposta, frequentemente duradoura, próximas dos 50%, traduzindo-se num aumento da sobrevivência em doentes com CEC avançado. Estes achados levaram a FDA a aprovar o cemiplimab, em setembro de 2018 (21), para o tratamento de CECc metastático ou localmente avançado, em doentes não candidatos a cirurgia curativa ou radiação. (9)

Esta aprovação baseou-se nos resultados de dois ensaios clínicos que avaliaram doentes com CECc avançado: um ensaio aberto, de fase 1, multicêntrico (NCT02383212) e um ensaio aberto, de seguimento multi-coorte, multicêntrico, de fase 2, de braço único, interventivo (NCT02760498/EMPOWER-CSCC-1). Os resultados provisórios de ambos mostraram uma resposta objetiva de 47,2% após um seguimento mediano de 8,9 meses.(25)

O ensaio de fase 2 (NCT02760498) englobou 6 grupos, dentre os quais o grupo 3, constituído por 56 participantes tratados com 350 mg de cemiplimab a cada 3 semanas e o grupo 1, 59 doentes tratados com 3 mg/kg de cemiplimab a cada 2 semanas. O cemiplimab produziu uma TRG de 47.5% na análise primária do Grupo 1 e 41,1% na análise primária do grupo 3. Aquando da atualização, a TRG do grupo 1 foi de 49.2%. A TRG combinada para os 2 grupos foi de 45.2%, incluindo 39 PRs e 13 CRs. A SLP e a SG medianas não foram atingidas. Quase todas as respostas do grupo 1 descritas na análise primária ainda estavam em curso à data da atualização (11 meses) e a qualidade das respostas melhorou ao longo do tempo. Foram, portanto, observadas respostas duradouras para as duas dosagens, com perfis de segurança semelhantes. (27) O ensaio de fase 1 NCT02383212 demonstrou também um ratio risco/benefício positivo com resposta antitumoral duradoura. (8)

No ensaio de fase 2 de Rishin et al., 128 pacientes receberam cemiplimab em primeira linha e 65 doentes receberam cemiplimab em segunda linha. A TRG no primeiro grupo foi de 48.4% e no segundo de 41.5%.(23)

Em julho de 2019, a EMA aprovou o cemiplimab para o tratamento de CECc metastático ou localmente avançado, em doentes não candidatos a cirurgia curativa ou radiação.(9)

Um ensaio randomizado, placebo-controlo, multicêntrico, de fase III irá avaliar o uso de cemiplimab como tratamento adjuvante em 412 doentes com CECc de alto risco (qualquer doença nodal com extensão extracapsular, metástases em trânsito, lesão T4, invasão perineural

ou CECc recorrente com pelo menos um outro fator de risco), que tenham completado cirurgia e radioterapia adjuvante (NCT03969004). Também o pembrolizumab está a ser investigado como terapêutica adjuvante após receção cirúrgica e radioterapia no ensaio de fase 3 KEYNOTE-630 para CECc localmente avançado de alto risco (NCT03833167).(18)

O cemiplimab está também a ser investigado em combinação com o RP1 para o tratamento de CECc avançados.(18)

O cemiplimab tem sido investigado como terapêutica neoadjuvante. Num estudo piloto, 20 doentes com CECc estadio III-IVA da cabeça ou do pescoço compatível com tratamento cirúrgico curativo receberam 2 ciclos de cemiplimab neoadjuvante. Apesar de apenas 6 pacientes terem tido PR segundo os RECIST, 14 doentes (70%) experienciaram uma resposta patológica completa ou resposta patológica maior. A SLR aos 12 meses foi de 90% e a SG aos 12 meses de 95%. (18)

Outro ensaio planeado é o NeoCESQ (NCT04632433), o qual irá recrutar 25 pacientes com CECc estadio III confirmado. Os participantes serão tratados com 2 ciclos de cemiplimab neoadjuvante, seguido de 1 ano de cemiplimab adjuvante a cada 3 semanas.(18)

Pembrolizumab

Em 2020, o pembrolizumab foi aprovado pela FDA para o tratamento do CEC cutâneo avançado com base no ensaio aberto, multicêntrico, multi-coorte, não randomizado, de fase 2 KEYNOTE-629 (NCT03284424). (25) Os participantes receberam 200 mg de pembrolizumab endovenoso a cada 3 semanas, até um máximo de 24 meses, na ausência de qualquer critério de descontinuação. (28) O estudo compreendeu duas coortes: uma de CECc localmente avançado e outra de CECc metastático ou recorrente. (25)

Na coorte de carcinoma localmente avançado (n=54), a TRG foi de 50.0%, incluindo 16.7% dos doentes com CR e 33,3% com PR. Na coorte de carcinoma recorrente/metastático (n=105), a TRG foi 35,2%, incluindo 10,5% dos doentes com CR e 24,8% com PR. Foram registados EAs relacionados com o tratamento, de grau 3-5, em 11,9% dos participantes.(28)

Um ensaio aberto, prospetivo, de grupo único, de fase 2 (NCT02964559) investigou o uso de pembrolizumab (200 mg a cada 3 semanas) até 2 anos em 11 doentes com CECc avançado. Foi observada CR em 2 participantes (18%) e PR em 4 (36%), resultando numa TRG de 54%. Um doente (9%) demonstrou SD e 4 (36%) PD. Foi reportada uma SLP aos 6 meses de 72% para os doentes avaliáveis. À data do término da recolha de dados, 50% dos participantes que responderam tiveram uma resposta duradoura, de 18 meses ou superior.(25)

O pembrolizumab foi avaliado como tratamento de primeira linha, em monoterapia, para CECc avançado no ensaio CARSKIN (NCT02883556), tendo mostrado resultados promissores, com respostas duradouras e bom perfil de segurança.(23) O estudo avaliou o uso de pembrolizumab (200 mg a cada 3 semanas), até 2 anos no tratamento de doentes *naive* para terapêutica sistémica. Inicialmente foram incluídos 39 participantes (coorte primária). Devido aos resultados provisórios promissores, foram depois adicionados mais 18 doentes (coorte de expansão). Após

15 semanas, foram atingidas 3 CR (8%) e 13 PR (33%) na coorte primária e 1 CR (8%) e 7 PR (39%) na coorte de expansão. A TRG às 15 semanas para toda a população foi de 42%. A maioria das respostas ocorreu cedo, entre a nona e a décima quinta semana. No entanto, as respostas completas foram mais tardias.(23) Após um seguimento mediano de 22,4 meses, relativamente à corte primária: a SLP mediana foi de 6,7 meses, a SG mediana de 25,3 meses e a duração da resposta mediana não foi atingida. Ainda relativamente à coorte primária, a percentagem de sobreviventes aos 12 meses foi de 75.5%. (23, 25) e a taxa de CR foi alta, atingindo os 21%. Os *endpoints* de sobrevivência não foram estudados para a coorte de expansão.(23)

Hermel et al. reportou os resultados de um EAP sobre o uso de pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas em 8 doentes. Metade dos mesmos teve uma PR. Não foram reportados outros *outcomes*. (22)

Lavaud et al. avaliou retrospectivamente a resposta de 4 doentes com CECc localmento avançado, sob tratamento com pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas. Dois doentes atingiram uma CR e 2 doentes PD. A SLP mediana foi de 14,4 meses e a SG mediana de 15,6 meses.(22)

Diversos relatos de caso mostraram que o pembrolizumab é eficaz no tratamento de CECc avançado.(22)

O pembrolizumab ainda não foi aprovado pela EMA para o tratamento de CECc. (18)

As doses recomendadas de pembrolizumab no tratamento de CECc são 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas. A eficácia e segurança do uso de pembrolizumab na dose de 400 mg a cada 6 semanas no tratamento de CECc for primariamente baseada na modulação das relações entre a eficácia e segurança para cada dose e nos dados de farmacocinética observados em doentes com melanoma.(29)

Foi realizada uma comparação indireta da eficácia do cemiplimab em relação a outros tratamentos sistémicos disponíveis para o tratamento de CECc, nomeadamente quimioterapia baseada em platina, inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e pembrolizumab, tendo por base dados de ensaios clínicos sobre os mesmos. O cemiplimab demonstrou uma SG superior às registadas com outros tratamentos sistémicos. A SLP observada com o cemiplimab foi superior à registada com o uso de inibidores do EGFR e num dos ensaios com pembrolizumab (KEYNOTE-629). O mesmo não se verificou em relação à quimioterapia com platina. Em conjunto, estes dados apontam o cemiplimab como a terapêutica que reúne maior evidência de benefício clínico no tratamento de doentes com CECc avançado.(25)

Uma revisão sistemática com metanálise avaliou 6 ensaios prospetivos não randomizados, incluindo um total de 392 pacientes tratados com cemiplimab (3 ensaios) ou pembrolizumab (3 ensaios) para CECc avançado. Determinou-se uma TRG de 42,43%, compreendendo sobretudo respostas parciais (PR 33,90%) e uma DCR de 58,05%. Verificou-se PD em 21,97% dos participantes. A SG mediana não foi atingida em nenhum ensaio, o que indica resultados de sobrevivência promissores. (26)

Num estudo retrospectivo da Universidade do Sul da Califórnia, num universo de 26 participantes com CECc avançado tratados com inibidores PD-1 (13 com cemiplimab, 7 com pembrolizumab e 6 com nivolumab), a TRG foi de 42,3%, tendo 19,2% dos doentes apresentado RP e 23,1% RC à terapêutica. A SLP mediana foi de 5,4 meses.(24)

Resultados promissores de doentes com CECc tratados com ICI são replicados “na vida real”. (26)

No estudo de Glenn J. Hanna et al., foi apresentada uma coorte de doentes com CEC avançado (n = 61) tratados entre 2015 e 2020 para avaliação da best overall response (BOR) no mundo real, incluindo indivíduos idosos e imunodeprimidos. Foram utilizados o pembrolizumab, o cemiplimab e o nivolumab, em doentes com CEC localmente avançado, incurável ou com metástases à distância. A duração mediana da resposta nesta coorte foi de 20 meses. Comparando a BOR nos doentes desta coorte com ensaios publicados previamente, foi observado um número significativamente maior de eventos de DP (59 versus 16.5%). Idade ≥ 75 e história de imunossupressão não mostraram contribuir individualmente para a diminuição da resposta observada. As taxas BOR foram ainda similares entre a doença localmente avançada e a metastizada à distância (30.8 versus 36.3%). Além disto, foram ainda semelhantes entre os doentes que foram tratados em primeira e em segunda linha com ICI (29.8 versus 29.1%). A SG mediana registada foi de 8 meses, inferior aos estudos prévios, e a SLP de 7 meses. Apesar destes achados, os CPI continuam a ser a terapêutica padrão para o CEC avançado, pela sua tolerabilidade e taxas de resposta global favoráveis, com melhoria da sobrevivência demonstrada. (21)

O pembrolizumab está também a ser investigado em combinação com outros fármacos (anti-EGFR) para o tratamento do CECc avançado.(18)

Outros

Além do cemiplimab e pembrolizumab, outros ICI mostraram resultados clínicos promissores, com respostas objetivas e duradouras de pelo menos 18 meses. No entanto, a maioria das publicações diz respeito a relatos de casos seleccionados, o que acarreta risco de viés de publicação.(22)

O uso de nivolumab no tratamento de CECc foi estudado apenas em relatos de casos e séries de casos, mostrando benefício em casos de CECc recorrente. Os dados sobre o uso de ipilimumab são limitados, com um relato de caso demonstrando alguma eficácia quando usado em conjunto com radioterapia num doente com CECc metastático e melanoma metastático. A quimioterapia e radioterapia usadas concomitantemente com ICI demonstraram eficácia em CECc refratário. (8)

No futuro, serão necessários ensaios randomizados e controlados de alta qualidade para sublinhar a eficácia dos ICI neste tipo de tumor.(22)

3.3.4. Carcinoma de células de Merkel

O carcinoma de células de Merkel (CCM) é um tumor cutâneo raro e agressivo, de origem neuroendócrina, mais frequentes em idosos. Está associado ao poliomavírus das células de Merkel, exposição a radiação ultravioleta, imunossupressão (8, 30) e idade avançada.(8) O envolvimento micro ou macroscópico ganglionar precoce é frequente. Mais de metade dos doentes apresentam metástases linfáticas ou metástases à distância durante o curso da doença. (7)

O tratamento de primeira linha para o CCM primário é a excisão seguida de radioterapia. (8) Até há pouco tempo, pacientes com doença avançada eram tratados com quimioterapia citotóxica, apesar da rápida quimiorresistência e grande toxicidade.(7)

Há evidência robusta de uma ligação entre o desenvolvimento do CCM e o enfraquecimento ou disfunção do sistema imunitário. A incidência e agressividade do CCM é maior nos doentes imunocomprometidos (HIV positivos, transplantados ou com neoplasias hematológicas) e nos idosos. As células T no microambiente tumoral exibem frequentemente um fenótipo “exausto”, expressando CTLA4, PD-1 e outros recetores inibitórios, pelo que se torna racional o uso de inibidores PD-1/PD-L1.(7)

O advento da terapêutica com ICI melhorou significativamente o prognóstico dos pacientes com CCM metastático, levando nomeadamente a um prolongamento da SLP e da SG .(31) Os inibidores do PD-1/PD-L1 permitem respostas objetivas em 50% dos pacientes com doença avançada, com respostas duradouras e perfil de segurança aceitável. (7) Assim, *guidelines* atuais recomendam o uso de anti-PD-1/anti-PD-L1 como tratamento de primeira linha nestes doentes. (31) Experiências na vida real tendem a confirmar o perfil de eficácia/segurança. (7) No entanto, eventos adversos imunomediados são comuns e conduzem frequentemente à descontinuação do tratamento.(31)

O avelumab e o pembrolizumab já estão aprovados para o CCM. O nivolumab mostrou também ser eficaz neste tumor, com um perfil de segurança favorável, num ensaio em curso. A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda o uso de avelumab, pembrolizumab e nivolumab como terapêuticas de primeira linha para CCM avançado, sendo preferíveis à quimioterapia. (8)

Avelumab

O avelumab, anticorpo monoclonal humano IgG1 anti-PD-L1, foi a primeira terapêutica sistémica a ser aprovada, em 2017, pela FDA e pela EMA, para os doentes com CCM metastático, com base no ensaio JAVELIN MERKEL 200 (parte A). (7, 30) Os participantes, diagnosticados com CCM metastático refratário à quimioterapia (7), foram tratados com 10 mg/kg de avelumab em perfusão endovenosa durante 1 hora, a cada 2 semanas, até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou outros critérios de descontinuação. Os tumores foram avaliados a cada 6 semanas de acordo com o RECIST 1.1. Após um seguimento ≥44 meses, a SG mediana foi de 12,6 meses.

A taxa de SG aos 36 e 42 meses foi de 32% e 31%, respetivamente. (30) A duração mediana da resposta foi de 40.5 meses, em comparação com as janelas inferiores a 3 meses obtidas com quimioterapia de segunda linha. 52% dos respondedores tiveram uma duração de resposta superior a 3 anos. (7, 30)

O avelumab é neste momento investigado como terapêutica de primeira linha para o CCM metastizado no ensaio JAVELIN parte B. Em maio de 2019, uma análise provisória de 116 pacientes mostrou resposta objetiva em 39.7%, com 30% e 60% dos doentes livres de progressão e vivos após um ano, respetivamente. (7)

Antes da sua aprovação regulamentar, um expanded access program (EAP) analisou o uso compassivo de avelumab em doentes com CCM metastático. Este foi administrado a 335 doentes. A maioria dos participantes (96,7%) recebeu o avelumab como tratamento de segunda linha ou superior. Em 150 pacientes para os quais estavam disponíveis dados, a taxa de resposta objetiva foi de 48.0% (CR em 38 doentes (25,3%) e RP em 34 (22,7%)). Os eventos adversos relacionados com o tratamento mais comuns foram reação relacionada com a infusão (2,4%) e pirexia (2,1%). A idade mediana nos doentes aprovados era de 71.6 anos (intervalo, 28,0-95,0 anos). A eficácia e segurança do avelumab nesta população real confirma os achados reportados no ensaio JAVELIN Merkel 200. (32)

O ensaio randomizado de fase 3 ADAM (NCT03271372) está a investigar o uso de avelumab em monoterapia num regime de 24 meses como tratamento adjuvante para doentes com CCM estágio III que receberam tratamento definitivo (cirurgia e/ou radioterapia).(30) É também estudado como terapêutica adjuvante num regime de 6 meses no ensaio NCT04291885.(7)

Pembrolizumab

O pembrolizumab teve aprovação da FDA para o tratamento de CCM em dezembro de 2018. (7) A aprovação baseou-se no ensaio de fase 2 CITN-09/KEYNOTE-017, que testou a eficácia do pembrolizumab como tratamento de primeira linha em 50 doentes com CCM irressecável estágio IIIB ou metastático estágio IV.(7) Os participantes receberam pembrolizumab na dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas. Os critérios de elegibilidade incluíam: doentes com CCM metastático ou com recidiva local, não elegíveis para cirurgia ou radioterapia, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) *performance status* de zero ou 1 e ausência de disfunção de órgãos major.(7) Terapêutica sistémica prévia para CCM, metástases cerebrais, tumor concomitante, imunodeficiência ou terapêutica imunossupressora e doenças autoimunes ativas foram critérios de exclusão.(7) O tratamento foi permitido até uma duração máxima de 2 anos ou até que ocorresse RC, toxicidade limitante de dose ou progressão da doença. Em fevereiro de 2018, uma coorte de 50 pacientes com um seguimento mediano de 14,9 meses registou uma duração mediana do tratamento de 6,6 meses. De 49 pacientes avaliáveis, a taxa de resposta objetiva foi de 56%, incluindo 12 (24%) respostas completas e 16 (32%) parciais. As respostas foram duradouras, especialmente quando comparadas com os resultados históricos em quimioterapia (duração mediana da resposta não alcançada; variação de 5,9 a 34,5+ meses). A SLP mediana foi de 16,8 meses e a SG mediana não foi atingida. Em termos de segurança, foram relatados

eventos adversos relacionados com o tratamento em 48 dos 50 pacientes (96%). Sete pacientes (14%) descontinuaram o tratamento por causa dos RtEAs. (7) Este estudo permitiu ainda concluir que o uso de glucocorticoides em doentes com eventos adversos severos não resulta numa diminuição da resposta tumoral. (8)

Tal como outros ICI, o pembrolizumab é recomendado com terapêutica de primeira linha para o CCM disseminado nas guidelines da NCCN, mas é a única opção sistémica recomendada no caso da doença localmente avançada recorrente.(7)

O estudo internacional NCT03783078, KEYNOTE-913 pretende confirmar a eficácia e segurança da utilização de pembrolizumab no tratamento de primeira linha de doentes com CCM irressecável e/ou metastático.(7) Ainda não foram publicados resultados deste estudo.

O pembrolizumab é neste momento investigado num ensaio randomizado de fase III, aberto, de grupos paralelos, versus observação em doentes com CCM em estágio I-IIIb que estão livres de doença após a cirurgia (excluindo doentes em estágio I com biópsia do gânglio sentinela negativa). Este estudo (NCT03712605) foi implementado nos Estados Unidos da América em outubro de 2018. Os doentes no braço experimental recebem pembrolizumab até um ano de tratamento e ambos os grupos receberão também radioterapia adjuvante.(7) Ainda não foram publicados resultados.

Ao contrário do que acontece com o avelumab, há pouca evidência disponível sobre a eficácia e segurança do pembrolizumab na vida real.(7) Em termos de segurança, uma pequena série de casos relatou os outcomes do tratamento de primeira linha com pembrolizumab em 7 doentes com CCM com doença metastática ou locoregionalmente avançada, incluindo 2 sob medicação imunossupressora. Foram reportados RtEAs em 6 pacientes, 1 dos quais parou o tratamento logo após a primeira infusão. Dos 6 doentes restantes, 3 tiveram RP e 1 RC. A duração da resposta variou entre 16 e 27 meses à data do cut-off. Embora a eficácia global tenha sido comparável à relatada em ensaios clínicos, o perfil de segurança foi mais problemático nesta série de casos que incluiu doentes imunodeprimidos. Estas preocupações destacam a necessidade da identificação de biomarcadores preditivos, a fim de selecionar os doentes com probabilidade de responder à imunoterapia e evitar assim toxicidade desnecessária. (7)

Nivolumab

O ensaio de fase I/II CheckMate 358 NCT02488759 tinha como objetivo investigar a segurança e eficácia do nivolumab e da terapêutica combinada com nivolumab no tratamento de doentes com tumores associados a infeções virais. (33)

Num dos braços do estudo, um pequeno grupo de 25 doentes com CCM estágio IV ou III irressecável foi tratado com nivolumab. Destes, 16 responderam ao tratamento, incluindo 73% de respostas em doentes *naïve*. (7) Noutro braço, um grupo de 43 doentes com CCM metastático recebeu um tratamento combinado com nivolumab e Ipilimumab (7), tendo sido obtida uma TRG de 58.1%. (33)

Num terceiro braço deste ensaio, 39 doentes com CCM estágio IIA-IV (American Joint Committee on Cancer) ressecável receberam 240 mg de nivolumab endovenoso nos dias 1 e 15. A cirurgia foi planeada para o 29º dia. A regressão do tumor foi analisada radiologicamente e microscopicamente. 3 doentes (7,7%) não foram submetidos a cirurgia devido a progressão tumoral ou eventos adversos. Foram registados eventos adversos relacionados com o tratamento em 18 pacientes (46,2%). Dos 36 doentes submetidos a cirurgia, 17 (47,2%) atingiram resposta patológica completa (pRC). Aos 20,3 meses de follow-up (valor mediano), a SLR mediana e a SG ainda não tinham sido atingidas. A SLR correlacionou-se significativamente com a pRC e com a resposta radiográfica no momento da cirurgia. Nenhum doente com pRC teve recidiva tumoral durante a observação.(34)

Ipilimumab

Devido ao desenvolvimento dos ICI anti PD-1/PD-L1, o ipilimumab não é usado em monoterapia no CCM. Um estudo multicêntrico que investigou o ipilimumab em monoterapia em doentes com CCM mostrou progressão da doença apesar do tratamento e toxicidade aumentada. (35) Além disso, este não demonstrou atividade como terapêutica adjuvante para o CCM ressecado (ensaio ADMEC-O). (7) Apesar do sucesso dos ICI no tratamento do CCM, muitos pacientes não respondem ou desenvolvem doença resistente após uma resposta inicial. No entanto, o uso combinado ou sequencial de ICI mostrou ativação da imunidade antitumoral num subgrupo de não- respondedores.

Num estudo retrospectivo do Moffit Cancer Center (Florida), 36 doentes com CCM foram tratados com ICI (18 com pembrolizumab, 10 com avelumab, 1 com nivolumab, 1 com ipilimumab e nivolumab, 5 com sequências diferentes). A taxa global de resposta foi de 44% (16 em 36), incluindo 5 respostas completas e 11 parciais. A linha da terapêutica sistémica foi um forte preditor de resposta. As taxas de resposta foram de 75% (9/12), 39% (5/13) e 18% (2/11) no uso da terapêutica em primeira, segunda e terceira linha, respetivamente. Dois em 3 doentes imunodeprimidos alcançaram resposta. O perfil de segurança não foi relatado neste estudo. (7)

Num estudo retrospectivo alemão, 41 doentes com CCM irresssecável e/ou metastático foram tratados com ICI, incluindo 5 doentes sob terapêutica imunossupressora e 2 com tumores hematológicos. Dos 41 participantes, 16 (39%) responderam ao tratamento, nomeadamente: 10/14 sob avelumab, 7/17 sob pembrolizumab e 5/9 sob nivolumab. Dos 7 doentes sob terapêutica imunossupressora ou com tumores hematológicos, apenas 1 (tratado com azatioprina para Miastenia Gravis) respondeu aos ICI. Quimioterapia prévia ou o tipo tratamento (inibidor PD1 vs PD-L1) não mostraram ter impacto na resposta, neste estudo. Pelo contrário, a *performance status* global (ECOG=0) e a ausência de imunossupressão mostraram ter influência na mesma. Mais uma vez, o perfil de segurança não foi relatado neste estudo. (7)

No estudo realizado por Stege et al., em 12 dos 20 pacientes (60%) com CCM inoperável ou metastático verificou-se progressão da doença após descontinuação dos ICI (pembrolizumab, nivolumab ou avelumab). A duração média do tratamento anti-PD-1/anti-PD-L1 foi de 10.1 meses

(variando entre 3 e 27 meses).(31) Observou-se RC em 6 pacientes, RP em 11 e doença estável em 3. A durabilidade mediana da resposta foi 10.0 meses. (31) Os dados sugeriram que a durabilidade da resposta após descontinuação pode estar relacionada com a resposta inicial aos ICI, isto é, doentes com RC inicial teriam a maior durabilidade de resposta. No entanto, esta relação não se revelou estatisticamente significativa. Os resultados não mostraram uma correlação entre a duração do tratamento e o risco de progressão da doença após descontinuação do mesmo.(31) Em caso de progressão tumoral, a reutilização de ICI é uma opção viável. A resposta inicial aos ICI poderá ser um potencial marcador clínico preditivo do sucesso da reindução. (31)

Diversos ensaios em curso estão a investigar o uso de inibidores PD-1/PD-L1 no tratamento adjuvante de pacientes que estão em alto risco de recorrência.(7)

O objetivo destes estudos é determinar taxas de SLR, em vários *endpoints*, entre 1 a 5 anos de seguimento. Nenhum tem ainda resultados disponíveis. O estudo ADMEC-O (NCT02196961), um ensaio randomizado implementado em 2014 na Alemanha, investigou inicialmente o uso de ipilimumab como terapêutica adjuvante em 40 pacientes após resseção de CCM. Esta utilização não se demonstrou benéfica e revelou alta toxicidade, conduzindo à interrupção prematura da investigação. Atualmente, este estudo avalia um regime adjuvante de um ano com nivolumab. Noutro estudo (NCT03798639) é avaliado um tratamento adjuvante de um ano com nivolumab em combinação com radioterapia ou ipilimumab. Como anteriormente referido, o avelumab é também estudado atualmente como terapêutica adjuvante num regime de 6 meses (NCT04291885) ou de 24 meses (NCT03271372).(7)

Embora não haja evidência suficiente para recomendar uma molécula em vez de outra, o avelumab está aprovado na maioria dos países, enquanto que o pembrolizumab só foi aprovado pela FDA até agora. Os resultados em condições reais são de extrema importância para ambos os medicamentos, uma vez que os doentes estão frequentemente mais debilitados do que nos ensaios clínicos - especialmente no que diz respeito ao estado geral e imunossupressão, que são preditores de resposta deficiente. As estratégias terapêuticas do CCM parecem seguir as do melanoma, com ensaios em curso que avaliam o início precoce do tratamento com ICI como terapêutica adjuvante e neoadjuvante, bem como estratégias imunológicas combinadas em casos metastáticos refratários aos inibidores PD-1/PD-L1. (7)

3.4. Eventos adversos

Uma das funções da molécula CTLA-4 é fornecer proteção contra a autoimunidade, dificultando a reativação de células T auto-reativas, que são cronicamente estimuladas por auto-antígenos. Consequentemente, o uso de anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 pode resultar em efeitos secundários sérios. Os anticorpos anti-PD-1 parecem causar efeitos adversos de natureza autoimune menos graves que os anticorpos anteriormente referidos. (11)

A maior parte dos efeitos secundários dos ICI são classificados como imEAs. São definidos como respostas auto-imunes induzidas pela terapêutica. (36) Pensa-se que estão relacionados com a resposta inflamatória despoletada em diversos órgãos, devido à estimulação do sistema imunitário, especialmente das células T e B.(36, 37)

O grupo dos imEAs engloba reações cutâneas, colite, hepatite, hipotiroidismo, hipofisite pneumonite e outros quadros inflamatórios menos comuns. (36) Apesar de autolimitados, podem levar à descontinuação do tratamento. (36, 37)

Estes imEAs podem, portanto, ocorrer em todos os sistemas de órgãos. Não obstante, eventos adversos cutâneos são os mais comuns (podendo surgir em mais de 50% dos doentes) e os primeiros a aparecer. (36, 37) Esta toxicidade dermatológica pode ser explicada pela existência de um antígeno expresso quer pelas células tumorais quer pela junção dermo-epidérmica. (37) Eventos adversos (EAs) cutâneos atribuídos a inibidores CTLA-4 ocorrem normalmente entre 3ª a 6ª semanas após o início da terapêutica. No caso dos inibidores PD-1 e PD-L1, estes EAs acontecem entre 2 e 10 meses após o início da terapêutica.(37)

Os efeitos secundários mais comuns em doentes tratados com ICI são prurido, *rash* e vitiligo, sendo normalmente classificados como eventos adversos de grau 1 ou 2. (37) Foram reportados casos de imEAs extremamente severos, nomeadamente casos de miocardite fatal, em doentes com melanoma metastático.(36)

Há alguns indícios de que a eficácia destes agentes no tratamento do cancro está relacionada com a ocorrência de imEAs, nomeadamente endócrinos.(10)

A escala CTCAE foi desenvolvida para reportar EAs manifestados por doentes que participam em ensaios clínicos na área da oncologia.(37) Esta escala classifica os EAs em 5 graus de acordo com a sua severidade: grau 1-ligeira, grau 2-moderada; grau 3-severa; grau 4-consequências ameaçadoras de vida; grau 5- morte relacionada com AE. Um rash maculopapular de grau 1 afeta até 10% da superfície corporal, o de grau 2 entre 10 e 30% e o de grau 3 mais do que 30%. (10)

Cutâneo-mucosos

Uma metanálise de 9 ensaios de doentes sob tratamento com ICIs mostrou um risco relativo de 4,06 para rash; 16,3 para vitiligo e 3,4 para prurido. Num outro estudo, 15 a 40% dos doentes com melanoma tratados com ICIs apresentou rash predominantemente maculopapular, 2-11% apresentou vitiligo e 15-33% prurido.

Estes EAs são geralmente geríveis e não requerem redução da dose ou suspensão da terapêutica. Os corticosteróides tópicos estão recomendados para o seu tratamento.(10)

Numa revisão sistemática e metanálise de Garrett et al. sobre a prevalência de AE cutâneos em doentes com melanoma tratados com ICIs, a prevalência de rash grau 1 e 2 foi de 26% e de rash grau 3 e 4 foi de 2%. A prevalência de vitiligo grau 1 e 2 foi de 10%. Apenas 1 estudo descreveu vitiligo grau 3 e 4. A prevalência de prurido grau 1 e 2 e prurido de grau 3 e 4 foi de 25% e 1%, respetivamente. Nesta metanálise, a prevalência de imEAs graus 3 ou 4 foi mais baixa do que

os imEAs grau 1 ou 2. No entanto, mais de metade dos estudos identificaram ImEAs graus 3 ou 4. (37)

O ipilimumab tem um perfil de toxicidade mais desfavorável que os inibidores PD-1. A incidência de EAs grau 3 ou 4 nos doentes que receberam ipilimumab é de 20-30% e nos doentes tratados com anti PD-1 é de 10-15%. (37)

A mucosa oral também pode ser afetada, quer sob a forma de xerostomia, quer sob a forma de mucosite. (10)

Rash

Na maioria das vezes maculopapular.(36)

O rash de grau 1 e 2 foi observado em doentes tratados com ipilimumab em monoterapia. As combinações Ipilimumab + nivolumab e ipilimumab + pembrolizumab levaram ao desenvolvimento de todos os graus de rash. O nivolumab em monoterapia também despoletou rash grau 1 e 2. Rash grau 3 e 4 foi menos frequente.(37)

O rash surge normalmente após alguns ciclos de tratamento, sobretudo no tronco e extremidades.(37)

Prurido

Por norma, é concomitante ao rash. No entanto, o prurido pode também anteceder-lo ou surgir isolado.(37)

O prurido de grau 1 e 2 foi observado quando o ipilimumab foi administrado em monoterapia ou em combinação com nivolumab ou pembrolizumab e quando o nivolumab ou o pembrolizumab foram usados em monoterapia. Apesar de menos frequente, foi observado prurido de grau 3 e 4 sobretudo com as combinações nivolumab + ipilimumab e nivolumab + quimioterapia.(37)

Vitiligo

Estudos que avaliaram o uso de nivolumab e pembrolizumab em monoterapia demonstraram a ocorrência de vitiligo grau 1 e 2. Em comparação com a quimioterapia, o grupo de doentes tratado com estes ICI mostrou maior frequência de vitiligo. (37)

Está mais frequentemente associado ao uso de inibidores PD-1.(37)

Estudos mostraram que o vitiligo e o rash estão associados a benefícios clínicos em doentes tratados com nivolumab.(37)

Diarreia/colite

Doentes sob terapêutica com anticorpos anti-CTLA-4 e anti-PD-1 podem desenvolver diarreia como sinal de colite, mas estes casos raramente são graves. EAs gastrointestinais de alto grau ocorrem em 11,5% dos doentes tratados com ipilimumab, 15,7% dos tratados com ipilimumab+nivolumab e em apenas 1,7% dos tratados com nivolumab em monoterapia. (10)

O tratamento dos casos ligeiros de diarreia (grau 1 e 2) é sintomático, com loperamida e reposição eletrolítica. Diarreia severa/ colite (grau≥3) requer sempre interrupção da terapêutica com ICIs e início precoce de corticoterapia em alta dose.(10)

Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade manifesta-se habitualmente por elevação das transaminases e da bilirrubina. Numa metanálise de doentes sob inibidores PD-1/PD-L1, 3,39% teve elevação da aspartato aminotransferase, 3,14% um aumento da alanina aminotransferase e 1,05% aumento da bilirrubina. O tratamento combinado com nivolumab e ipilimumab está associado a uma incidência francamente superior.

Dependendo da severidade, pode ser necessário interromper o tratamento imediatamente. Se necessário, os doentes devem iniciar terapêutica com corticosteróides sistémicos.(10)

Endócrinos

Os EAs endócrinos mais comuns são as disfunções tiroideias e a hipofisite. Estes ocorrem principalmente em doentes sob terapêutica combinada com nivolumab e ipilimumab e nos doentes tratados com anticorpos anti-PD-1. Os sintomas destes EAs são muitas vezes inespecíficos, como fadiga, náuseas, vômitos, anorexia, perda de peso, cefaleia, confusão, taquicardia, etc. Assim, na prática clínica, é muitas vezes difícil distinguir estes EAs de outras causas como progressão da doença ou infeção (choque séptico). A tiroidite autoimune pode manifestar-se como tiroidite destrutiva ou, mais raramente, como hipertiroidismo autoimune clássico. O hipotiroidismo requer tratamento hormonal de substituição com tiroxina. O hipertiroidismo sintomático (taquicardia) deve ser tratado com beta-bloqueantes.(10)

Em 1 a 7% dos doentes ocorre hipofisite, que se apresenta com perda total ou parcial dos eixos somatotrópico, hipófise-suprarrenal, hipófise-gónadas e hipófise-tiróide. Em caso de crise adrenal, esta constitui uma emergência médica e requer administração imediata de corticoides endovenosos. O eixo hipófise-suprarrenal permanecerá permanentemente afetado em muitos indivíduos, que irão necessitar de terapêutica hormonal de substituição com hidrocortisona para o resto da vida. Nos doentes do sexo masculino, a terapêutica de substituição com testosterona deve ser também considerada.(10)

Casos de diabetes insulino-dependente foram também reportados como consequência do uso de ICIs.(10)

Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade dos ICIs manifesta-se por um aumento nos níveis séricos de creatinina (100%) e piúria (68%). Há também casos reportados de hematúria (16%).(10)

Pulmonares

Os EAs pulmonares em contexto de terapêutica com ICIs são incomuns (menos de 10% dos doentes com melanoma) e normalmente apresentam-se como pneumonite imuno-mediada, manifestada por tosse seca e dispneia. A base do tratamento é mais uma vez a corticoterapia de alta dose.(10)

Raros

EAs neurológicos e miosite, particularmente cardiomiosite são raros, mas potencialmente ameaçadores de vida.(10)

A incidência de imEAs varia consoante o tipo de ICI utilizado. É mais baixa para anticorpos anti-PD1/PDL1, seguida de anti-CTLA4 e é mais elevada com a combinação de anticorpos anti-PD1 e anti-CTLA4. No caso do bloqueio CTLA4, a incidência de imEAs é dependente da dose, aumentando com a dose de ICI utilizada.(12)

Num estudo de coorte baseado numa população de 4489 adultos com idades entre os 66 e os 84 anos, com melanoma estágio II-IV ou desconhecido, os 418 pacientes que receberam ICI apresentaram maior risco de desenvolver EAs relacionadas com auto-imunidade e outros EAs imunomediados, em comparação com os que não receberam ICI. A incidência cumulativa aos 6 meses após a primeira administração de ICI foi de 13,7% para EAs relacionadas com auto-imunidade (insuficiência adrenal primária e colite ulcerosa) e 46,8% para outros EAs imunomediados.(38)

Uma revisão sistemática com metanálise de 6 ensaios, incluindo 392 participantes tratados com ICI demonstrou uma taxa de EAs de 97.70%. No entanto, apenas 27,12% experienciou EAs de grau superior ou igual 3. O EAs mais frequentemente reportados foram fadiga, náusea, diarreia e rash. (26)

Correlação entre EAs e resposta clínica

Diversos grandes estudos mostraram uma correlação entre a ocorrência de EAs autoimunes e uma resposta clínica aumentada à imunoterapia. Doentes sob ipilimumab que experienciaram EAs tiveram uma taxa de resposta global de 26%, enquanto que os restantes obtiveram uma taxa de apenas 2%. Foi ainda observada uma correlação entre a severidade dos eventos adversos e a resposta clínica: 22% para os doentes com EAs graus 1 e 2 e 28% para aqueles com EAs de grau 3 e 4. Não obstante, mesmos os doentes que não experienciaram eventos adversos obtiveram resposta à terapêutica. Um estudo que reuniu 83 doentes tratados com pembrolizumab revelou que os 35 doentes que desenvolveram EAs cutâneos mostraram uma SLP significativamente mais longa do que aqueles que não os desenvolveram. No entanto, estes dados devem ser interpretados com cuidado, visto que os EAs podem ocorrer mais tarde no decurso do tratamento.(10)

ImEAs tardios e duradouros são eventos comuns durante a terapêutica com ICIs. Num estudo que envolveu 437 doentes (217 com tumor do pulmão e 220 com melanoma) do Hospital Universitário de Lausanne, tratados com ICIs, 229 (52,4%) experienciaram pelo menos um imEAs de grau 2 ou superior. Os imEAs mais comuns foram os endócrinos (n =71, 22.3%), seguidos dos cutâneos (n = 63, 19.8%), gastrointestinais (n = 57, 17.9%), pulmonares (n = 45, 14.2%) e hepáticos (n = 29, 9.1%). No subgrupo de doentes com melanoma, estes foram também os imEAs mais comuns. Dos 318 imEAs reportados, 112 (35,2%) foram duradouros (≥6 meses). A probabilidade cumulativa de imEAs foi de 42,8%, 51,0% e 57,3% aos 6, 12 e 24 meses do início do tratamento, respetivamente. (39)

Considerando o seguimento mediano de 12 meses que se aplica nos *pivotal trials* sobre ICI, muitos dos imEAs tardios poderão não ser abrangidos por estes ensaios. Com um seguimento mediano de 369 dias, foi observada uma duração mediana de todos os imEAs de 98 dias. Apesar de uma tendência de início mais tardio ter sido observada para os imEAs endócrinos e pulmonares quando comparados com os cutâneos e gastrointestinais, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. (39)

Apesar dos imEAs ligeiros e moderados serem reportados mais frequentemente que os severos na revisão sistemática e metanálise de Garrett et al., houve também uma representação significativa destes últimos. A sua identificação precoce tem um papel essencial na prevenção de casos graves e na evicção da interrupção do tratamento.(37)

Assim, a gestão dos eventos adversos requer o seu reconhecimento precoce, classificação do grau de toxicidade e monitorização. A sua identificação temporã é crucial para definir a intervenção mais apropriada, tal como o uso de corticosteróides ou a interrupção temporária ou permanente da terapêutica com ICI.(37) O uso de corticosteróides permite o controlo sintomático e melhoria clínica na maioria dos casos. (10)

A deteção atempada de potenciais eventos adversos letais, tais como doenças cardíacas e neurológicas, é crucial. A segurança do doente é primordial, particularmente quando estes fármacos são usados como adjuvantes.(10)

A frequência de imEAs aumenta com a exposição ao tratamento e requer monitorização prolongada. Em 14 estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise de Garrett et al., o período de seguimento variou entre 1 e 5 anos, o que é considerado um intervalo adequado para a identificação de imEAs.(37)

3.5. Biomarcadores de resposta

Há atualmente 3 biomarcadores de resposta aprovados pela FDA: nível de expressão de PD-L1, instabilidade de microssatélites e carga mutacional (TMB). Apesar da utilidade clínica destes biomarcadores ter sido demonstrada em grandes ensaios clínicos, várias variáveis envolvidas no uso destes biomarcadores têm sido desafios na prática clínica diária. Além disto, os

respondedores previstos pelos 3 biomarcadores têm apenas uma pequena percentagem de sobreposição.(40)

Os níveis de expressão de PD-L1 foram investigados como potenciais biomarcadores preditivos de resposta aos ICI. Tumores que expressam PD-L1 foram associados a uma melhor resposta em diversos ensaios com anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1.(24, 26) No entanto, este não parece ser um biomarcador ideal. Em primeiro lugar, porque é difícil determinar a positividade do tumor por imunohistoquímica, uma vez que tanto as células tumorais como as células imunes infiltrativas podem expressar PD-L1, o que parece ter um impacto diferente no prognóstico. Além disto, a expressão pode variar ao longo do tempo e está frequentemente distribuída de forma heterogénea no tecido tumoral, logo pequenas biópsias podem não identificar células que expressam PD-L1.(22) O uso da expressão de PD-L1 parece ainda menos consistente uma vez que Migden e os seus colaboradores verificaram respostas objetivas ao cemiplimab independentemente dos níveis de expressão de PD-L1.(24)

No ensaio JAVELIN Merkel 200, sobre o uso de nivolumab em doentes com CCM, nenhum biomarcado isolado foi consistentemente associado a benefício clínico. No entanto, as taxas de resposta global foram superiores nos grupos com maior carga mutacional (TMB), negativos para o *Merkel Cell Polyomavirus* (MCPy), positivos para PD-L1, elevada densidade de células T CD8+ na margem invasiva, em doentes com apenas 1 tratamento sistémico prévio e com elevado nível de expressão de MHC classe I. (30)

Num ensaio de fase 2 sobre o uso de cemiplimab no tratamento de CEC metastático, a TMBs medianas foram superiores entre os pacientes que responderam ao tratamento em comparação com aqueles que não responderam (24, 27) e foram superiores entre os doentes que atingiram um controlo da doença duradouro quando comparados com os que não o alcançaram.(27)

Na coorte de CBC localmente avançado do ensaio de fase 2 EMPOWER-BCC 1, não se verificou nenhuma associação entre a resposta e o status PD-L1, TMB ou expressão de MHC classe I.(18) Diversos novos biomarcadores estão agora em estudo, destacando-se 4 já com resultados promissores: *T-cell inflamed gene expression profile* (GEP), *T-cell dysfunction and exclusion gene signature* (TIDE), *melanocytic plasticity signature* (MPS) e *B-cell focused gene signature*. (40)

A otimização do uso dos biomarcadores atualmente aprovados pela FDA e o desenvolvimento de uma nova geração dos mesmos é urgente.

4. Conclusões

A incidência de tumores cutâneos continua a aumentar e o uso de imunoterapia no seu tratamento é uma área em expansão. Os ICI têm vindo a assumir um papel importante neste domínio, sobretudo no tratamento das formas mais avançadas de doença. O uso destes fármacos tem permitido um aumento na sobrevivência de muitos doentes.

O melanoma é um tumor com baixa prevalência em comparação com outras neoplasias cutâneas. No entanto, constitui uma das formas mais agressivas de cancro. Enquanto que o melanoma não invasivo (melanoma in situ) tem um bom prognóstico cirúrgico, o melanoma avançado constitui um desafio terapêutico.

Hoje em dia, o ipilimumab em combinação com o Nivolumab, o Nivolumab em monoterapia e o pembrolizumab em monoterapia constituem os fármacos de primeira linha. Atualmente estão em desenvolvimento diversos estudos sobre uso de outros agentes no melanoma metastático, nomeadamente o atezolizumab e o avelumab.

O cancro da pele não melanoma (NMSC) é o tumor mais frequente nos caucasianos. O aumento da sua prevalência deve-se ao envelhecimento das populações, ao aumento da exposição crónica à radiação UV, bem como à maior consciencialização para a doença, com consequente diagnóstico precoce. A maioria dos doentes apresenta-se com lesões simples, passíveis de tratamento eficaz com cirurgia ou cirurgia e radioterapia. Ainda assim, alguns doentes progridem para doença localmente avançada ou metastática. Até há pouco tempo, o tratamento sistémico da doença avançada era precário, com benefício limitado da quimioterapia e a terapia dirigida.(18)

O cemiplimab e o pembrolizumab constituem agora a terapêutica padrão para o CSCC avançado e metastático. (18)

O cemiplimab é o único ICI aprovado para o tratamento do CBC. Está recomendado para doentes com CBC localmente avançado ou metastático refratário a hedgehog pathway inhibitor (HPI) ou para os quais o HPI não é apropriado.

Quanto ao CCM, as guidelines da NCCN recomendam o avelumab, o pembrolizumab e o nivolumab como terapêuticas de primeira linha. O avelumab está aprovado pela FDA e pela EMA, enquanto que o pembrolizumab apenas recebeu aprovação da FDA.

Apesar dos claros benefícios clínicos do uso de ICI no tratamento de tumores cutâneos, os eventos adversos imunomediados (imEAs) a eles associados não são negligenciáveis. A pesquisa deve evoluir no sentido de identificar novos regimes de ICI que permitam aumentar a resposta antitumoral e reduzir a incidência e severidade dos imEAs.

Além disto, urge atingir uma melhor compreensão dos marcadores preditivos de resposta e mecanismos de resistência aos ICI, de modo a identificar subgrupos de doentes que têm maior probabilidade de responder a esta terapêutica. Embora o bloqueio das proteínas alvo do checkpoint imunitário (CTLA-4, PD-1, PD-L1) gere uma resposta antitumoral numa fração substancial de doentes, existe uma enorme necessidade de biomarcadores preditivos fiáveis, bem como de abordagens à doença refratária.(8)

5. Tabelas e figuras

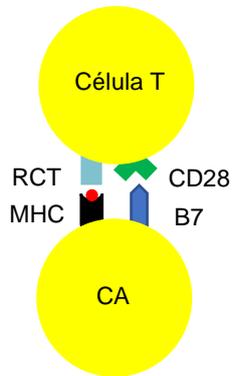


Figura 1. Ativação das células T.

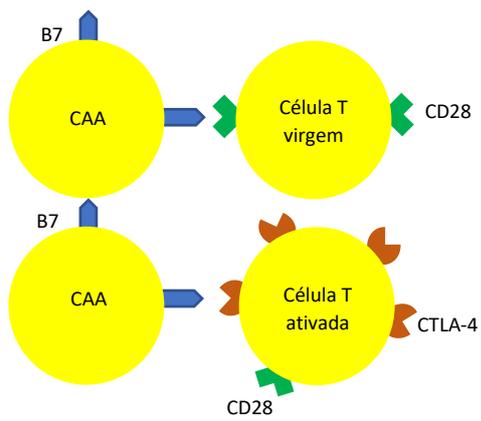


Figura 2. Competição entre as moléculas CTLA-4 e CD28 pela ligação à proteína B7.

Tabela 1: Indicações aprovadas para cada ICI.

Fármaco	Melanoma	CBC	CEC	CCM
Ipilimumab	FDA e EMA: Avançado (irressecável ou metastático), idade ≥12 anos; FDA: Tratamento adjuvante.			
Nivolumab	FDA e EMA: Avançado (irressecável ou metastático); Tratamento adjuvante.			
Pembrolizumab	FDA e EMA: Idade ≥12 anos: Avançado (irressecável ou metastático); Tratamento adjuvante.		FDA: Recorrente ou metastático, não curável com cirurgia ou radiação	FDA: Doentes adultos e pediátricos; localmente avançado, recorrente ou metastático
Cemiplimab		FDA: Localmente avançado ou metastático, previamente tratado com hedgehog pathway inhibitor (HHI) ou para os quais o HHI não é apropriado.	FDA e EMA: Metastático ou localmente avançado, não candidatos a cirurgia ou radioterapia curativas.	
Avelumab				FDA: Adultos e crianças com idade ≥ 12 anos. EMA: Adultos, metastizado.

6. Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, aos meus pais, pelo suporte e presença assídua ao longo dos altos e baixos deste percurso, pelo amor em cada gesto, pelos sacrifícios e pelas oportunidades.

À minha irmã e fiel companheira dos últimos 3 anos, pela paciência, pelo cuidado e pelas gargalhadas partilhadas.

Aos meus avós, pelo amor incondicional, refúgio e fé inabalável.

À Rita, pela paciência, pelas dúvidas esclarecidas e crises amenizadas e pela confiança transmitida. A Carolina pelo apoio e pela atenção aos pormenores. Ao Ferraro, pela ajuda necessária na reta final.

A todos os amigos que partilharam comigo este percurso e a todos os familiares pelas palavras e gestos de apoio.

Por último, mas não menos importante, agradeço ao Senhor Professor Doutor Ricardo Vieira pela orientação fundamental para a concretização deste trabalho.

7. Referências bibliográficas

1. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(4).
2. Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1268:123-39.
3. Nouri Rouzbahani F, Shirkhoda M, Memari F, Dana H, Mahmoodi Chalbatani G, Mahmoodzadeh H, et al. Immunotherapy a New Hope for Cancer Treatment: A Review. *Pak J Biol Sci*. 2018;21(3):135-50.
4. Kruger S, Ilmer M, Kobold S, Cadilha BL, Endres S, Ormanns S, et al. Advances in cancer immunotherapy 2019 - latest trends. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):268.
5. Willsmore ZN, Coumbe BGT, Crescioli S, Reci S, Gupta A, Harris RJ, et al. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: Treatment of melanoma and immune mechanisms of action. *Eur J Immunol*. 2021;51(3):544-56.
6. Shalhout SZ, Emerick KS, Kaufman HL, Miller DM. Immunotherapy for Non-melanoma Skin Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(11):125.
7. Marchand A, Kervarrec T, Bhatia S, Samimi M. Pembrolizumab and other immune checkpoint inhibitors in locally advanced or metastatic Merkel Cell Carcinoma: safety and efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(12):1093-106.
8. Barrios DM, Do MH, Phillips GS, Postow MA, Akaike T, Nghiem P, et al. Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1239-53.
9. Maubec E. Update of the Management of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(11):adv00143.
10. Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L, Loquai C, Thoms KM, Ugurel S, et al. Side effect management during immune checkpoint blockade using CTLA-4 and PD-1 antibodies for metastatic melanoma - an update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(6):582-609.
11. Sompayrac L. *How the Immune System Works*. sixth ed. The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2019. 176 p.
12. Tarhini AA, Kang N, Lee SJ, Hodi FS, Cohen GI, Hamid O, et al. Immune adverse events (irAEs) with adjuvant ipilimumab in melanoma, use of immunosuppressants and association with outcome: ECOG-ACRIN E1609 study analysis. *J Immunother Cancer*. 2021;9(5).
13. Barone A, Hazarika M, Theoret MR, Mishra-Kalyani P, Chen H, He K, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5661-5.
14. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143-e52.
15. Schuiveling M, Tonk EHJ, Verheijden RJ, Suijkerbuijk KPM. Hyperprogressive disease rarely occurs during checkpoint inhibitor treatment for advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(5):1491-6.
16. Chuk MK, Chang JT, Theoret MR, Sampene E, He K, Weis SL, et al. FDA Approval Summary: Accelerated Approval of Pembrolizumab for Second-Line Treatment of Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5666-70.
17. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10336):1718-29.
18. Ascierto PA, Schadendorf D. Update in the treatment of non-melanoma skin cancers: the use of PD-1 inhibitors in basal cell carcinoma and cutaneous squamous-cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2022;10(12).

19. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):848-57.
20. Hooiveld-Noeken JS, Eggen AC, Rácz E, de Vries EGE, Reyners AKL, Jalving M. Towards less mutilating treatments in patients with advanced non-melanoma skin cancers by earlier use of immune checkpoint inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;180:103855.
21. Hanna GJ, Ruiz ES, LeBoeuf NR, Thakuria M, Schmults CD, Decaprio JA, et al. Real-world outcomes treating patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors (CPI). *Br J Cancer.* 2020;123(10):1535-42.
22. Wessely A, Steeb T, Leiter U, Garbe C, Berking C, Heppt MV. Immune Checkpoint Blockade in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: What Do We Currently Know in 2020? *Int J Mol Sci.* 2020;21(23).
23. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, Beylot-Barry M, Basset-Seguín N, Deschamps L, et al. Phase II Study of Pembrolizumab As First-Line, Single-Drug Therapy for Patients With Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):3051-61.
24. In GK, Vaidya P, Filkins A, Hermel DJ, King KG, Ragab O, et al. PD-1 inhibition therapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis from the University of Southern California. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(6):1803-11.
25. Keeping S, Xu Y, Chen CI, Cope S, Mojebi A, Kuznik A, et al. Comparative efficacy of cemiplimab versus other systemic treatments for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Future Oncol.* 2021;17(5):611-27.
26. Mehta NK, Li AR, Nguyen SA, Kaczmar JM, Neskey DM, Day TA. Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Target Oncol.* 2021;16(6):743-52.
27. Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1).
28. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, Bratland Å, Gutzmer R, Roshdy O, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1276-85.
29. FDA approves pembrolizumab for cutaneous squamous cell carcinoma FDA approves pembrolizumab for cutaneous squamous cell carcinoma | FDA [
30. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1).
31. Stege HM, Haist M, Schultheis S, Fleischer MI, Mohr P, Ugurel S, et al. Response durability after cessation of immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: a retrospective multicenter DeCOG study. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(11):3313-22.
32. Ascierto PA, Orlova K, Grignani G, Dudzisz-Śledź M, Fenig E, Chiarion Sileni V, et al. Avelumab expanded access program in metastatic Merkel cell carcinoma: Efficacy and safety findings from patients in Europe and the Middle East. *Int J Cancer.* 2021;149(11):1926-34.
33. Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, Devlin MJ, Oaknin A, Kerger J, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2825-34.
34. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, Kudchadkar RR, Sharfman WH, Lebbé C, et al. Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2476-87.

35. Gehrcken L, Sauerer T, Schaft N, Dörrie J. T-Cell Responses in Merkel Cell Carcinoma: Implications for Improved Immune Checkpoint Blockade and Other Therapeutic Options. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16).
36. Sun L, Arbesman J, Piliang M. Vitamin D, autoimmunity and immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(1):1-10.
37. Mineiro Dos Santos Garrett NF, Carvalho da Costa AC, Barros Ferreira E, Damiani G, Diniz Dos Reis PE, Inocêncio Vasques C. Prevalence of dermatological toxicities in patients with melanoma undergoing immunotherapy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255716.
38. Schonfeld SJ, Tucker MA, Engels EA, Dores GM, Sampson JN, Shiels MS, et al. Immune-Related Adverse Events After Immune Checkpoint Inhibitors for Melanoma Among Older Adults. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e223461.
39. Ghisoni E, Wicky A, Bouchaab H, Imbimbo M, Delyon J, Gautron Moura B, et al. Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors: An overlooked aspect in immunotherapy. *Eur J Cancer.* 2021;149:153-64.
40. Wang Y, Tong Z, Zhang W, Buzdin A, Mu X, Yan Q, et al. FDA-Approved and Emerging Next Generation Predictive Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients. *Frontiers in Oncology.* 2021;11.