

# Terapêutica Sistémica no Melanoma Avançado *Systemic Therapy in Advanced Melanoma*

Cecília Moura

Assistente Hospitalar Sénior - Serviço de Dermatologia - Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil  
Lisboa, Portugal

A incidência do melanoma maligno tem vindo a aumentar de forma constante nas últimas décadas e nos últimos 50 anos aumentou mais do que em qualquer outro tipo de cancro.

Apesar dos avanços significativos no diagnóstico e tratamento, o melanoma metastático continua a ser uma doença difícil de controlar. Atingindo todas as faixas etárias, o melanoma avançado tem peso substancial económico e social. As campanhas de prevenção primária e secundária são particularmente importantes na educação da comunidade médica e da população em geral no esclarecimento de um dos principais factores etiológicos de risco – a exposição solar – e na detecção precoce do tumor, com regras de fácil apreensão - ABCDE.<sup>1</sup>

Contudo, a mortalidade do melanoma mantém-se estável, e não parece diminuir, sobretudo entre a população de homens acima dos 50 anos.<sup>2</sup>

A compreensão dos mecanismos etiopatogénicos, genéticos, de biologia molecular, de factores imunitários e de mecanismos de progressão é fulcral para travar a mortalidade do melanoma. O melanoma possui uma carga mutacional muito elevada, uma população celular muito heterogénea e a sua progressão depende muito de fenómenos imunitários estabelecidos entre o tumor e o seu hospedeiro, tão bem traduzida na clínica pelos fenómenos de regressão espontânea do tumor ou das suas metástases, pelo vitiligo ocasionalmente associado ao melanoma e pela agressividade do tumor nos estados de imunodepressão, bem como pela infiltração linfocitária observada no tumor primário e ocasionalmente nalguns casos de metástases.

O melanoma avançado é classicamente uma doença de difícil tratamento e de mau prognóstico, e até ao século passado apenas uma pequena fracção de doentes com metástases viscerais era curável pelos tratamentos utilizados, sobretudo baseados na cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

Com o advento de novas moléculas posicionadas inicialmente para o tratamento dos doentes em estágio III

irressecável/IV o melanoma tornou-se mais manejável e os doentes têm agora mais opções terapêuticas. Neste momento a comunidade médica está a ponderar alargar a população de doentes tratada por estas moléculas, posicionando-as como terapêutica adjuvante pós-cirúrgica no caso de doentes com risco elevado de progressão da doença (estádio III) mas ainda sem metástases documentadas pelos exames de imagem.

Até ao momento estão comercializados sobretudo dois tipos de fármacos: os inibidores das vias de sinalização intracelular, sobretudo inibidores da via das quinases MAP (*mitogen-activated protein*) como os inibidores BRAF e MEK, e inibidores da sinalização imunológica, inicialmente inibidores de CTLA-4 e mais recentemente inibidores de PD-1 e PDL-1.

Os múltiplos ensaios clínicos realizados com estes fármacos e a rápida introdução dos mesmos no arsenal terapêutico demonstraram vantagem destas novas moléculas sobre as terapêuticas classicamente utilizadas nestes doentes. Estes fármacos podem ser combinados entre si, com a quimioterapia clássica, cirurgia e até com a radioterapia (excepção nesta última para os inibidores da via MAPK).

Na oncogénese sempre foi de primordial importância a eficácia da resposta imunitária anti-tumoral. No melanoma foram utilizados adjuvantes como terapêutica imunomoduladora não específica para melhorar o reconhecimento e activação da resposta imunitária, melhorando a imunidade inata. São exemplos as vacinas, interferão, interleucina, BCG, entre outros. A nova classe de imunomoduladores ultrapassa a resposta inata e tem como alvo a activação de receptores dos linfócitos T, receptores esses que são co-estimuladores (Ex: OX40 (CD134), GITR (*glucocorticoid-induced TNF receptor related gene*) ou o bloqueio de receptores co-inibidores (ex: CTLA-4, PD-1 e PD-L1),<sup>3,4</sup> moléculas que são discutidas no artigo.<sup>5</sup>

Com a experiência clínica adquirida e com os avanços na compreensão dos mecanismos de oncogénese e progressão

E-mail: cs.moura@netcabo.pt

DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.76.3.971>

Recebido/Received

10 Julho/July 2018

Aceite/Accepted

11 Julho/July 2018

## Editorial

tumoral novas vias de tratamento estão a ser investigadas, como outras moléculas com importância no equilíbrio imunitário e/ou microambiente tumoral, por exemplo outros receptores co-inibidores como anti-LAG-3 (*lymphocyte-activation gene 3*), TIM-3 (*T cell immunoglobulin-3*), VISTA (*V-domain Ig suppressor of T cell activation*), TIGIT (*T cell immunoglobulin and ITIM domain*), anti - GITR (*glucocorticoid induced TNF receptor*), inibidores IDO1 (*inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase-1*), inibidores HDAC (*histone deacetylase inhibitors*), anticorpos bloqueadores CD73, antagonistas do receptor da adenosina 2A, ou reformulação de “velhas moléculas” como a interleucina, que surge agora sob a designação de NEKTAR-214 (citoquina peguillada, CD122-biased agonist), recuperando a sua eficácia principalmente em associação com moléculas anti-PDL-1. São, pois, inúmeras moléculas novas que tentam provar o seu valor isoladamente ou em combinações, melhorando a resposta imunitária contra as células tumorais em geral, e do melanoma em particular.

O advento destas novas moléculas trouxe benefícios, não apenas aos doentes com melanoma, mas também a doentes com outras neoplasias malignas. Moléculas imunostimuladoras estão a ser aplicadas nos doentes com carcinoma de células de Merkel e carcinomas espinocelulares avançados.

O tratamento dos doentes com melanoma avançado sempre foi multidisciplinar. O dermatologista é de fulcral importância no tratamento dos doentes com melanoma, não só porque é o mais apto para o diagnóstico do tumor primário, estando igualmente capacitado para a sua excisão cirúrgica, como nas fases mais avançadas da doença é capaz de detectar e tratar com sucesso novas neoplasias cutâneas, tão frequentes nesta população de doentes, como tratar adequadamente os efeitos adversos destes novos fármacos, cuja toxicidade é frequentemente cutânea.

De facto, a toxicidade destes novos fármacos não é desprezível; os inibidores BRAF têm toxicidade cutânea quase constante, como fototoxicidade, toxidermias exantemáticas, queratodermias, paniculites, e toxicidade proliferativa traduzida por proliferação de verrugas virais, quistos, queratoacantomas, carcinomas espinocelulares e novos melanomas. Por outro lado, os inibidores da sinalização imunitária induzem toxicidade auto-imune que pode ser grave e permanente; na pele são frequentes toxidermias exantemáticas, líquenóides, dermatoses bolhosas, entre outras. Podem agravar dermatoses pré-existentes, comuns na população em geral, como a psoríase. Dermatoses graves como a síndrome de DRESS e necrólise epidérmica tóxica também são possíveis, embora mais raras.<sup>6</sup>

Apesar dos avanços terapêuticos, nem todos os doentes são curados; nalguns casos há remissões parciais ou completas prolongadas, mas outros doentes progridem. No entanto,

os doentes que respondem ao tratamento esta resposta pode ser de longa duração. Se interrompidos os fármacos, têm a vantagem de poderem ser utilizados numa nova recaída, sem perda de eficácia.

Necessitamos de compreender melhor o que determina a resposta terapêutica dos doentes. Seria útil conhecer novos biomarcadores de progressão da doença e de resposta à terapêutica e tentar converter doentes não respondedores em respondedores à imunoterapia e/ou às terapêuticas alvo.

Por último, a questão dos custos económicos tem ensombrado toda a comunidade. Além dos custos individuais e sociais inerentes à doença, estima-se que o custo do tratamento do melanoma avançado aumentou 288% em menos de uma década nos Estados Unidos e provavelmente irá aumentar à medida que as moléculas utilizadas são combinadas ou surgem novos fármacos.<sup>3</sup> São urgentes novas estratégias de prevenção do cancro cutâneo em geral e do melanoma em particular para evitar o aumento contínuo da incidência e diminuir os custos individuais, sociais e económicos associados ao tratamento da doença avançada.

### REFERÊNCIAS

1. Seite S, Del Marmol V, Moyal D, Friedman AJ. Public primary and secondary skin cancer prevention, perceptions and knowledge: An international cross-sectional survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:815–20. doi.org/10.1111/jdv.14104.
2. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: Projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol.* 2016; 136:1161–71. doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.035.
3. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:117–28. doi.org/10.1093/jnci/djq495.
4. Ward WH, Farma JM, editors. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Brisbane: Codon Publications; 2017. [accessed 2018 May 21]. doi.org/10.15586/codon.cutaneousmelanoma.2017.
5. Pires EM, Moura C. Systemic therapies for advanced melanoma: the immune checkpoint inhibitors. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2018; 76: doi.org/10.29021/spdv.76.3.970.
6. Boada A, Carrera C, Segura S, Collgros H, Pasquali P, Bodet D, et al. Cutaneous toxicities of new treatments for melanoma. *Clin Transl Oncol.* 2018 (in press). doi.org/10.1007/s12094-018-1891-7.