

ONCOCLÍNICAS

 **JOURNAL**  
PELE

Publicação médico-científica do Grupo OncoClínicas

Edição nº 02 | Nov/19



RESISTÊNCIA AO  
TRATAMENTO DO  
MELANOMA  
COM GENE BRAF  
MUTADO

## COMISSÃO CIENTÍFICA



**Sérgio Azevedo**  
*Oncologista Clínica*  
*Oncoclínica Porto Alegre - RS*



**Frederico A. Nunes**  
*Oncologista Clínica*  
*Centro de Excelência Oncológica - RJ*



**Carolina da Silva**  
*Oncologista Clínica*  
*Oncocentro Belo Horizonte - MG*



**Rodrigo Perez Pereira**  
*Oncologista Clínica*  
*Oncoclínica Porto Alegre - RS*

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



**Carolina da Silva**  
*Oncologista Clínica*  
*Oncocentro Belo Horizonte - MG*



**Sheila de Oliveira Ferreira**  
*Oncologista Clínica*  
*Centro Paulista de Oncologia - SP*

## RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO DO MELANOMA COM GENE BRAF MUTADO

***Apesar das dificuldades, estudo demonstra que pesquisadores estão no caminho certo para desenvolver novas estratégias de tratamento que se sobreponham aos mecanismos de resistência do melanoma com BRAF mutado e melhorem a sobrevida global dos pacientes***

O início do melanoma e sua progressão estão associados com uma ampla variedade de mutações ativadoras na via MAPK, envolvendo mais frequentemente os genes BRAF (35% a 45%) e NRAS (15% a 25%), e também o c-KIT e o PTEN.

Diferentes mecanismos de resistência às drogas são subjacentes à progressão da doença e a ativação das vias MAPK e PI3K/AKT/mTOR. Os principais mecanismos de resistência subjacentes à progressão da doença incluem causas epigenéticas (expressão fenotípica dos genes), genéticas, relacionadas a sinais parácrinos (células vizinhas) e ao microambiente tumoral. De acordo com Sheila de Oliveira Ferreira, oncologista clínica do Centro Paulista de Oncologia (CPO), Grupo Oncoclínicas, em uma célula normal as vias de sinalização MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK) e PI3K/AKT/mTOR são ativadas quando estímulos extracelulares como fatores de crescimento se ligam aos

chamados receptores de tirosina quinase. No meio intracelular, a sinalização se inicia a partir da ativação de proteínas da família RAS, a qual promove a dimerização e a localização na membrana celular de proteínas da família RAF, gerando uma cascata de sinais pela fosforilação de MEK e ERK – este último, responsável pela ativação de fatores de transcrição importantes no processo de diferenciação, proliferação e sobrevivência celulares. “No melanoma, a via MAPK é comumente ativada em razão da mutação no gene BRAF e NRAS. Embora existam diversos mecanismos de resistência, a ativação das vias MAPK e PI3K/AKT/mTOR parece ser uma característica comum. Ou seja, as células encontram uma alternativa para ativar a cascata de sinalização e garantir a proliferação celular”, explica Sheila. A inibição do BRAF/MEK, por exemplo, pode aumentar a atividade do RAS e desviar a ativação para a via alternativa de

sinalização PI3K/AKT/mTOR, perpetuando a multiplicação celular desenfreada.

Um trabalho publicado recentemente revisou os principais artigos sobre os efeitos clínicos de diversos inibidores-alvo, descrevendo os mecanismos mais proeminentes da resistência intrínseca e adquirida. Foram discutidas também estratégias sugestivas para superar a resistência aos medicamentos e as mais recentes combinações alternativas de terapias para otimizar o uso dos inibidores da via MAPK.

Sheila menciona que assinaturas genéticas específicas estão envolvidas na resistência aos inibidores de BRAF. Entre as principais causas genéticas, podem-se destacar:

- Mutações dos genes NRAS e genes da MAPK;
- Mutações relacionadas ao ganho de função da RAC1, uma enzima que desempenha um importante papel em diversos processos celulares implicados no crescimento tumoral, tais como transdução de sinais, diferenciação, síntese de proteínas, responsável por aumentar a proliferação e a migração celulares no melanoma relacionado à exposição solar;
- Perda de função da proteína NF1, levando à ativação contínua das vias de sinalização MAPK e PI3K/AKT/mTOR, conferindo resistência à terapia-alvo; e

- Menor número de cópias do gene CDKN2A, que codifica proteínas de supressão tumoral, associado consequentemente à redução da sobrevida livre de progressão e a piores desfechos.

Carolina da Silva Cardoso, oncologista clínica da Oncocentro, Grupo Oncoclínicas em Minas Gerais, explica as principais implicações de quando o melanoma tem o gene BRAF mutado: “Em termos práticos, a presença da mutação no gene do BRAF significa a possibilidade do uso de drogas alvo-específicas que foram desenvolvidas para tal finalidade. O fato do paciente ter a mutação não significa que ele não possa também ser exposto à imunoterapia em algum momento”. Além disso, a presença da mutação pode significar alguma diferença em termos prognósticos. Por exemplo, a presença da mutação em BRAF V600K pode conferir uma doença mais agressiva, com intervalo livre de doença mais curto quando comparado com a mutação em BRAF V600E, que é mais comum.

Há diversas linhas de estudos que investigam o motivo pelo qual existe tanta resistência ao tratamento do melanoma que tem o gene BRAF mutado, mas ainda não há uma resposta exata. De acordo com Carolina, o ideal seria que se inibisse o gene mutado e isso causasse a interrupção da proliferação das células do tumor em definitivo. “O que vemos é que as medicações usadas são eficazes, com elevada taxa de resposta e com poder de aumentar a

sobrevida global, no entanto observamos alto índice de recidiva em alguns meses, conforme também foi mencionado no estudo”, diz. É importante lembrar que o mecanismo de ação das drogas utilizadas para o controle da doença com a mutação do BRAF leva em conta a via de sinalização celular. Há diversas teorias e pesquisas que levantam hipóteses baseadas em como essas vias de sinalização funcionam dentro da célula, focando no microambiente tumoral, em mecanismos genéticos de potencial resistência à droga, entre outros. O fato de uma via ser inibida pode gerar uma cascata de eventos. “Conhecer o funcionamento da droga não é suficiente, mas conhecer todo o processo gerado pelo tumor antes e após sua utilização, assim como as alterações intrínsecas aos pacientes, é de fundamental importância para o entendimento de como os mecanismos de resistência acontecem”, destaca Carolina.

O tratamento com os inibidores de BRAF e ou MEK parece estar associado à produção de sinalizadores que vão atuar na própria célula (efeito autócrino), em células vizinhas (efeito parácrino) e no microambiente tumoral, induzindo não apenas a apoptose das células sensíveis, mas mecanismos adaptativos de resistência e sobrevivência das células cancerígenas circunjacentes. Sheila relata que, quando expostas aos inibidores de BRAF, as células sensíveis podem levar à alteração do fenótipo da população celular remanescente, além de aumentar a regulação de genes envolvidos na invasão e na disseminação celular. Observa-

se a liberação de fatores de crescimento, os quais vão atuar estimulando a resistência aos inibidores BRAF nas células vizinhas, de uma forma parácrina, a partir da ativação paradoxal da via MAPK e da via de sinalização PI3K/AKT/mTOR. Além disso, pode ocorrer o aumento de receptores de tirosina quinase responsáveis pela fosforilação e pela produção de mediadores implicados no crescimento celular. Outras células do microambiente tumoral também são capazes auxiliar no crescimento do melanoma. Vários estudos destacaram a correlação entre níveis de fatores produzidos pelos macrófagos e pior prognóstico, tanto em estágios iniciais como tardios da doença. Os macrófagos associados ao tumor constituem uma classe de células do sistema imune envolvidas na inflamação relacionada ao câncer. A produção de fatores de crescimento, como o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), pode estimular os receptores na superfície das células do melanoma, com reativação da via MAPK, diminuindo conseqüentemente a eficácia dos inibidores de BRAF e protegendo a célula contra a apoptose e necrose induzida por essas medicações. No microambiente do melanoma BRAF mutado, a baixa infiltração de células T, assim como os elevados níveis de células imunossupressoras, é capaz de proteger as células tumorais contra a atividade do sistema imune. Entretanto, lembra Sheila, “a inibição do BRAF e MEK é capaz de modificar essa característica desfavorável, superando essa resistência imunológica”.

Carolina conta que o mecanismo de resistência medicamentosa é tema de grande interesse dos pesquisadores. Há respostas duradouras com o uso dos inibidores de BRAF e MEK, que são medicações extremamente eficazes e com elevadas taxas de resposta, mas infelizmente um grupo considerável de pacientes se torna resistente ao tratamento. O melhor entendimento do mecanismo de ação das drogas, assim como das consequências do seu uso a nível celular, é fundamental para a geração de hipóteses e a realização de estudos que elucidem tal acontecimento.

Na prática, o que se observa em relação à resistência ao tratamento do melanoma com BRAF mutado é que, apesar de a terapia-alvo com inibidores do BRAF e MEK evidenciarem resultados promissores, sabe-se que as respostas são temporárias. Para superar essa questão, explica Sheila, estudos envolvendo o conhecimento sobre as vias de sinalização e os mecanismos de resistência têm sido desenvolvidos. “O objetivo desse esforço é identificar estratégias que controlem ou prolonguem o desenvolvimento de resistência, potencializando a eficácia das terapias disponíveis”, complementa. Sabendo-se que o melanoma está associado a uma grande variedade de mutações, e diante da heterogeneidade das células tumorais, a detecção de mutações ou alterações moleculares específicas que possam determinar opções terapêuticas que superem

os mecanismos de resistência é uma estratégia promissora.

Carolina lembra também que a associação de medicações que agem em pontos diferentes da via de sinalização celular e o uso concomitante com imunoterápicos são exemplos de estratégias investigadas. No entanto, para que sejam utilizados na prática clínica, ainda são necessários mais estudos e maior evidência científica que comprovem tanto a eficácia da estratégia quanto a segurança. “Estamos no caminho certo e seguimos otimistas com os achados recentes”, conclui.

#### REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

##### VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Rossi A, Roberto M, Panebianco M, Botticelli A, Mazzuca F, Marchetti P. Drug resistance of BRAF-mutant melanoma: Review of up-to-date mechanisms of action and promising targeted agents. Eur J Pharmacol. 2019 Nov 5;862:172621.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299919305734?via%3Dihub>



#### EXPEDIENTE

##### PRODUÇÃO DE CONTEÚDO E CURADORIA:

Equipe Iaso Editora

## CURADORIA

TÍTULO	COMENTÁRIO	LINK
<p><b>Atualização sobre terapia fotodinâmica tópica para dermatologistas clínicos.</b></p>	<p>Estudo de revisão de ensaios clínicos randomizados sobre o papel da terapia fotodinâmica (TFD) para pacientes com melanoma com excelente taxa de depuração e resultados estéticos. Esta terapia está emergindo como uma modalidade de tratamento off label para muitas condições dermatológicas.</p> <p><a href="http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2019.1569752?scroll=top&amp;needAccess=true">www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2019.1569752?scroll=top&amp;needAccess=true</a></p>	
<p><b>Câncer de pele não melanoma — uma ameaça global à saúde subestimada?</b></p>	<p>Estudo que compara a incidência e a mortalidade do melanoma e dos tumores malignos de pele do tipo não melanoma mostra que, apesar da tão elevada prevalência de câncer de pele não melanoma, é baixa a mortalidade por esta doença, em contraste com a alta mortalidade por melanoma. O estudo avalia o papel e a eficácia do manejo dos pacientes e até que ponto a doença é de fato inofensiva ou não.</p> <p><a href="https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(19)30412-1/pdf">https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(19)30412-1/pdf</a></p>	
<p><b>Diferenças relacionadas com a prática de proteção solar e conhecimento e percepção de risco sobre câncer de pele entre estudantes rurais e urbanos do ensino médio.</b></p>	<p>Um total de 1.570 estudantes do ensino médio de seis escolas em áreas urbanas e de sete escolas em áreas rurais em Utah, nos Estados Unidos, avaliou comportamentos de proteção solar e bronzeamento, conhecimento relacionado ao câncer de pele e risco percebido de câncer de pele. Os estudantes rurais relataram uso menos adequado da proteção solar do que os estudantes urbanos. Estudantes do sexo masculino do campo relataram escores de conhecimento mais baixos em comparação aos homens urbanos. Os autores concluem que são necessárias ações de prevenção da doença com foco nos alunos do ensino médio da área rural.</p> <p><a href="https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-019-01228-5">https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-019-01228-5</a></p>	
<p><b>Técnicas de radioterapia em câncer de pele: uma visão geral do status atual e das perspectivas.</b></p>	<p>Apesar da baixa mortalidade, o câncer de pele não melanoma (NMSC) é uma grande preocupação para a saúde devido à sua alta taxa de incidência, seu impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e o ônus econômico associado ao sistema de saúde. Atualmente, a cirurgia é o principal tratamento oferecido para pacientes com câncer de pele, mas ela não é aplicável ou nem sempre está disponível em todos os casos. A radioterapia, com sua longa história de sucesso no tratamento do câncer, mostrou ser um método alternativo ou complementar eficaz em oncologia cutânea. Os autores desse estudo avaliaram os prós e os contras das inúmeras técnicas surgidas nos últimos 120 anos, desde a introdução de tratamentos baseados em radiação ionizante, passando por braquiterapia por radionuclídeos, braquiterapia eletrônica, terapias de raios-X com fótons de quilovolt (kV) a megavolt (MV) e terapia com feixe de elétrons. Essas são as terapias estabelecidas atualmente. Além disso, nesse estudo se discute uma nova abordagem de radioterapia que usa emissão beta para emissão de isótopos.</p> <p><a href="https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2019.1573310?journalCode=ijdt20">https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2019.1573310?journalCode=ijdt20</a></p>	

TÍTULO	COMENTÁRIO	LINK
<p><b>Estudo de coorte do histórico pessoal e familiar de câncer de pele em relação ao risco futuro de malignidades não cutâneas.</b></p>	<p>Estudo epidemiológico que utilizou banco de dados de 8.408 participantes com o propósito de estimar o risco de desenvolvimento, durante o acompanhamento, de câncer associado a histórico pessoal e histórico familiar de câncer de pele. Os autores observaram que a história pessoal de câncer de pele foi associada ao aumento de malignidades, mas isso não se aplicava a uma história familiar de câncer de pele. Mais pesquisas, segundo eles, são necessárias para entender por que uma história pessoal de câncer de pele atua como um marcador para o aumento do risco de câncer nos indivíduos com esse perfil.</p> <p><a href="https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-019-01225-8">https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-019-01225-8</a></p>	
<p><b>Segurança e eficácia do nivolumabe em subgrupos desafiadores com melanoma avançado que progrediram no tratamento ou após o tratamento com ipilimumabe: Um estudo de fase II de braço único e aberto (CheckMate 172).</b></p>	<p>Estudo de fase II, de braço único, aberto e multicêntrico (CheckMate 172), com pacientes com melanoma avançado que progrediram após ipilimumabe que receberam nivolumabe 3 mg/kg, a cada duas semanas por até dois anos. O objetivo principal foi a incidência de eventos adversos. Esse estudo mostrou que os pacientes com melanoma avançado que progrediram após o ipilimumabe responderam bem ao nivolumabe, que demonstrou um perfil de segurança consistente com o de estudos clínicos anteriores.</p> <p><a href="https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(19)30474-5/fulltext">https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(19)30474-5/fulltext</a></p>	
<p><b>Custo-efetividade do pembrolizumabe para o tratamento adjuvante do melanoma ressecado de alto risco no estágio III nos Estados Unidos.</b></p>	<p>Ao avaliar o quanto o pembrolizumabe é custo-efetivo, os autores, com base em benchmarks, concluíram que o medicamento é altamente econômico em comparação com a observação isolada para o tratamento adjuvante do melanoma em estágio III completamente ressecado nos EUA.</p> <p><a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2019.1609485">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2019.1609485</a></p>	
<p><b>Ipilimumabe adjuvante versus placebo após ressecção completa do melanoma em estágio III: resultados de acompanhamento a longo prazo do estudo randomizado.</b></p>	<p>Um total de 951 pacientes com melanoma cutâneo em estágio III mostrou que terapia adjuvante com ipilimumabe prolonga significativamente a sobrevida livre de doença e a sobrevida global. Segundo os autores, o benefício é sustentado a longo prazo e é consistente entre os subgrupos analisados.</p> <p><a href="https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(19)30398-3/fulltext">https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(19)30398-3/fulltext</a></p>	

## REFERÊNCIAS

1. Nguyen K, Khachemoune A. An update on topical photodynamic therapy for clinical dermatologists. *J Dermatolog Treat.* 2019 Dec;30(8):732-744.
2. Rembielak A, Ajithkumar T. Non-Melanoma Skin Cancer - An Underestimated Global Health Threat? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019 Nov;31(11):735-737.
3. Nagelhout ES, Parsons BG, Haaland B, Tercyak KP, Zaugg K, Zhu A, Harding G, Yancey J, Jensen JD, Grossman D, Wetter DW, Wu YP. Differences in reported sun protection practices, skin cancer knowledge, and perceived risk for skin cancer between rural and urban high school students. *Cancer Causes Control.* 2019 Nov;30(11):1251-1258.
4. Pashazadeh A, Boese A, Friebe M. Radiation therapy techniques in the treatment of skin cancer: an overview of the current status and outlook. *J Dermatolog Treat.* 2019 Dec;30(8):831-839.
5. Small J, Wallace K, Hill EG, Thiers BH, Leach BC, Alberg AJ. A cohort study of personal and family history of skin cancer in relation to future risk of noncutaneous malignancies. *Cancer Causes Control.* 2019 Nov;30(11):1213-1221.
6. Safety and efficacy of nivolumab in challenging subgroups with advanced melanoma who progressed on or after ipilimumab treatment: A single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172) Schadendorf, Dirk et al. *European Journal of Cancer, Volume 121, 144 - 153*
7. Bensimon AG, Zhou ZY, Jenkins M, Song Y, Gao W, Signorovitch J, Krepler C, Liu FX, Wang J, Aguiar-Ibáñez R. Costeffectiveness of pembrolizumab for the adjuvant treatment of resected high-risk stage III melanoma in the United States. *J Med Econ.* 2019 Oct;22(10):981-993.
8. Eggermont, Alexander M.M. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial *European Journal of Cancer, Volume 119, 1 - 10*



TENHA ACESSO A MAIS CONTEÚDO CIENTÍFICO:  
VÍDEO AULAS, ENTREVISTAS E BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO.

[www.simpósiooc.com.br](http://www.simpósiooc.com.br)

Acesse também por meio  
do QR Code ao lado:





## SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510  
2º andar - Itaim Bibi - São Paulo - SP  
CEP: 04543-906 - Tel.: 11 2678-7474