



**TERAPIA TRIPLA ABRE NOVAS
PERSPECTIVAS PARA PACIENTES COM
MELANOMA AVANÇADO**

COMISSÃO CIENTÍFICA



Sergio Jobim de Azevedo
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RS



Frederico A. Nunes
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RJ



Carolina Cardoso
Oncologista Clínica
Oncocentro Belo Horizonte | Oncoclínicas MG



Rodrigo Perez Pereira
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RS

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



Frederico Arthur P. Nunes
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RJ



Rodrigo Perez Pereira
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RS

TERAPIA TRIPLA ABRE NOVAS PERSPECTIVAS PARA PACIENTES COM MELANOMA AVANÇADO

IMspire 150, com a participação de pesquisadores brasileiros, atinge desfecho primário, mas resultado do COMBI-i não foi considerado estatisticamente relevante

A combinação de três terapias para tratar pacientes com melanoma metastático foi objeto de dois estudos importantes divulgados no ano passado, mas com resultados diferentes. No IMspire 150, a combinação de atezolizumabe, cobimetinibe e vemurafenibe em pacientes não tratados com melanoma avançado positivo para mutação BRAF V600 mostrou importante ganho de sobrevida livre de progressão. Já no estudo COMBI-i, que avaliou o uso combinado de dabrafenibe e trametinibe + espertalizumabe no tratamento de primeira linha de melanoma metastático, não foi atingido o objetivo primário.

O IMspire 150, um estudo clínico de fase III realizado por 112 institutos em 20 países, foi o primeiro a demonstrar um potencial benéfico da chamada terapia tríplice no tratamento de pacientes com melanoma cutâneo metastático,

conforme comenta o especialista Rodrigo Perez Pereira, líder de Práticas Assistenciais em Tumores Cutâneos do Grupo Oncoclínicas e um dos autores do estudo. “Este tratamento envolve um duplo bloqueio da via da MAP quinase, com o uso do vemurafenibe (bloqueador BRAF) e do cobimetinibe (bloqueador MEK), que são fármacos orais, em associação com atezolizumabe, um inibidor de checkpoint imunológico (anti-PD-L1). Neste sentido, ele é extremamente importante por abrir mais uma possibilidade terapêutica para esta população de pacientes”, explica o oncologista, que destaca a participação do Brasil no estudo. “Vários pesquisadores e centros locais contribuíram com a sua expertise. Desta maneira, o pesquisador brasileiro envolvido com o tratamento dos tumores cutâneos consegue demonstrar o valor da pesquisa clínica nacional e manter a atenção

e o interesse da indústria, para que novos estudos e novos medicamentos possam ser testados em nossa população e, eventualmente, estar à disposição desta para o tratamento.”

O principal resultado do estudo IMspire 150 foi o aumento do desfecho sobrevida livre de progressão, avaliado pelos investigadores. “Os pacientes que receberam a terapia tríplice permaneceram por mais tempo sem apresentar progressão da doença metastática em comparação aos pacientes que receberam o duplo bloqueio oral”, comenta Pereira. A diferença foi de 15,1 meses para a terapia tripla contra 10,6 meses no braço controle, com significância estatística. Outro desfecho importante, destacado pelo especialista, foi a duração de resposta, de 21 meses para a terapia tríplice contra 12,6 meses no tratamento com duplo bloqueio. Até o momento da apresentação no congresso da American Association for Cancer Research (AACR) em 2020 e da publicação do artigo, os dados de sobrevida global ainda não estavam maduros.

Outro especialista, o oncologista clínico do Grupo Oncoclínicas Rio de Janeiro e membro do Comitê Nacional de Melanoma e Sarcoma do Grupo Oncoclínicas, Frederico Arthur P. Nunes, lembra que hoje, no Brasil, esses

pacientes têm aprovados as imunoterapias em monoterapia ou em combinação e os fármacos-alvo em monoterapia ou em combinação, no entanto, separadamente. “A avaliação da melhor estratégia de tratamento caberá ao médico do paciente. A melhor definição muitas das vezes dependerá de status do BRAFV600, volume de doença, idade e comorbidades do paciente”, explica Frederico Nunes, que faz uma ponderação em relação à sobrevida global dos pacientes submetidos à terapia tripla: “Apesar do aumento na mediana de duração de resposta (21 meses versus 12,6 meses), os dados de sobrevida global ainda são pouco maduros, necessitando de maior tempo para análise e avaliação. Dessa forma, neste momento, não há como definirmos esse objetivo do estudo.”

COMBI-I NÃO ATINGE DESFECHO PRIMÁRIO

Outro estudo muito aguardado, mas que não alcançou o objetivo primário ao analisar uma combinação tripla de terapias em pacientes com melanoma avançado, foi o COMBI-i, que randomizou 532 pacientes submetidos a uma combinação de espartalizumabe com o dabrafenibe e trametinibe, no braço terapêutico, e um esquema com um placebo associado a dabrafenibe e trametinibe no

braço controle. “Apesar do mesmo racional, de fármacos com mecanismos semelhantes e da adição de inibidor de checkpoint imunológico, neste caso o espertalizumabe (anti-PD-1), o estudo é considerado como negativo”, comenta Pereira, que lembra de outro estudo de fase II, o KEYNOTE-022, que também não havia apresentado resultados positivos para a combinação tríplice. Ele complementa: “Tentando responder de maneira mais aberta, sem ser definitivo, diria que precisamos de mais dados e mais tempo de acompanhamento. Mais importante ainda, precisamos entender melhor quem são os pacientes que, de fato, se beneficiam desta abordagem tríplice e, neste sentido, alguns dados da análise de biomarcadores podem ajudar bastante”. No estudo COMBI-i, a sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador ficou em 16,2 meses para o tratamento tríplice contra 12,0 meses para o duplo bloqueio, sem relevância estatística.

Frederico Nunes também avaliou os diferentes resultados dos estudos. “Neste estudo (COMBI-i), após um seguimento mediano de 27,2 meses, não houve benefício na sobrevida livre de progressão com o tratamento triplo quando comparado ao braço de terapia dupla. A sobrevida global não foi testada estatisticamente, e as medianas

não foram alcançadas em ambos os braços”, explica. Ele acrescenta que, mesmo com taxas de respostas similares, os eventos adversos foram mais sérios no esquema triplo (54,7% versus 33,3%). “O esquema triplo não se mostrou eficaz nem tampouco tolerável quando comparado à terapia dupla, sendo neste caso desaconselhado.”

Para Rodrigo Pereira, é importante lembrar os avanços obtidos nos últimos dez anos para tratamentos de pacientes com melanoma cutâneo metastático. “Além da terapia tríplice, algumas abordagens, como o melhor sequenciamento do tratamento no paciente BRAF-mutado, a associação com outras novas abordagens (vacinas) ou com radioterapia, por exemplo, são caminhos em investigação”, destaca o oncologista. Além disso, finaliza, “no paciente mutado com metástases em sistema nervoso central (SNC), vários resultados terapêuticos importantes têm sido reportados, com impacto imenso em sua sobrevida e sua qualidade de vida”. Ele acrescenta que provavelmente nos principais congressos internacionais de 2021 (American Society of Clinical Oncology [ASCO], European Society for Medical Oncology [ESMO] e AACR) serão apresentados alguns novos dados com impacto no tratamento dos pacientes com melanoma cutâneo metastático.

REFERÊNCIAS DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Gutzmer R, et al. Lancet. 2020 Jun 13;395(10240):1835-44.

[www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30934-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30934-X/fulltext)



Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in advanced BRAF-mutant melanoma: safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i. Dummer R, et al. Nat Med. 2020; 26(10):1557-63.

www.nature.com/articles/s41591-020-1082-2



EXPEDIENTE

Publisher

Simone Simon

Editora e jornalista responsável

Daniela Barros (Mtb-SP: 39.311)

Curadoria

Senso Comunicação - Moura Leite Netto

Reportagens

Jiane Carvalho

Mariana Lenharo

Marketing Médico Oncoclínicas

Anna Carolina G. Cardim Azevedo

Débora Castro Giraldi

Renata Canuta Tenório

Arte e diagramação

Paulo Henrique Azevedo Stabelino

Mídias digitais

Ana Floripes Mendonça

Revisão

Renata Lopes Del Nero

ESTUDOS EM DESTAQUE - CÂNCER DE PELE

Veja a seguir o resumo de pesquisas multidisciplinares relevantes no mês para o aprofundamento em cada tema:

Tratamento sistêmico / Melanoma - Eficácia e segurança do nivolumabe em pacientes com melanoma avançado: um estudo observacional multicêntrico

Neste estudo retrospectivo e observacional, com 400 pacientes com melanoma sem indicação de cirurgia ou metastático — neste último, a maioria dos pacientes (83%) recebeu nivolumabe como terapia de segunda linha ou linha subsequente —, **confirmam-se os dados relatados com nivolumabe nos ensaios CheckMate de fase 3.**

Os autores observaram que o perfil de segurança do nivolumabe foi controlável, com uma incidência de eventos adversos de grau 3-5 de 13,8%. **As durações medianas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global foram de 3,3 e 14,1 meses, respectivamente, e 31,6% dos pacientes alcançaram uma resposta objetiva com uma duração mediana de 20,1 meses.**

Monestier S, Dalle S, Mortier L, Dutriaux C, Dalac-Rat S, Meyer N, et al.; RIC-Mel network. Effectiveness and Safety of Nivolumab in Patients with Advanced Melanoma: A Multicenter, Observational Study. *Int J Cancer*. 2021 Jan 11.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.33467>



Radiocirurgia / Melanoma - Radiocirurgia gamma knife para pacientes com melanoma uveal e metástases: uma revisão sistemática e metanálise

Ao revisar sistematicamente 52 estudos, com 1.010 pacientes com melanoma uveal e 34 metástases intraoculares, chegou-se a 28 estudos para metanálise. O objetivo foi avaliar os resultados e as complicações da radiocirurgia *gamma knife* para melanomas uveais e metástases.

A conclusão é que **este é um método primário eficaz de tratamento de melanomas uveais e metástases intraoculares, com taxas confiáveis de controle do tumor.** Os autores acrescentam que ensaios clínicos randomizados devem avaliar ainda mais a segurança e a eficácia dessa modalidade de radiocirurgia nesse cenário.

Parker T, Rigney G, Kallos J, Stefko ST, Kano H, Niranjana A, et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas and metastases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):1526-36.

[www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30459-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30459-9/fulltext)



Tratamento sistêmico / Melanoma - Nivolumabe adjuvante comparado com ipilimumabe no melanoma em estágio IIIB-C e IV ressecado (CheckMate 238): resultados de 4 anos de um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado

Com um acompanhamento mínimo de quatro anos, **o nivolumabe demonstrou benefício sustentado na sobrevida livre de recorrência quando comparado com o ipilimumabe no tratamento de pacientes com melanoma em estágio IIIB-C ou IV ressecado, indicando um benefício desse tratamento a longo prazo.** Esta é a principal contribuição do estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado, de fase 3, realizado em 130 centros acadêmicos, hospitais comunitários e centros de câncer, em 25 países. Com menos mortes do que o previsto, a sobrevida geral foi semelhante em ambos os grupos.

Os autores concluem que **o nivolumabe continua sendo um tratamento adjuvante eficaz para pacientes com melanoma de alto risco ressecado, com perfil de segurança mais tolerável do que o obtido com o ipilimumabe.**

Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):1465-77.

[www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30459-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30459-9/fulltext)



Tratamento sistêmico / Melanoma - Incidência de novo melanoma cutâneo primário em pacientes com melanoma metastático tratados com inibidores de checkpoint imunológico. Um estudo de coorte em um centro único

Partindo da premissa que o desenvolvimento de novo melanoma cutâneo primário depois do início da terapia com inibidor de checkpoint imunológico (ICI) é um tema mal caracterizado, o objetivo dos autores foi determinar a incidência de novos melanomas cutâneos em pacientes tratados com ipilimumabe, nivolumabe ou pembrolizumabe para melanoma metastático.

Um total de 2.251 pacientes foi incluído no estudo. Os pacientes que desenvolveram um novo melanoma cutâneo eram mais propensos a ter história familiar de melanoma. A maioria dos novos melanomas cutâneos foi diagnosticada depois da última data de administração do ICI.

Os autores concluem que **os pacientes tratados com terapia ICI para melanoma metastático permanecem em risco de desenvolvimento de novos melanomas cutâneos primários.**

Nanda JK, Dusza SW, Navarrete-Dechent C, Liopyris K, Marghoob AA, Marchetti MA. Incidence of New Primary Cutaneous Melanoma in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Single-Center Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2021 Jan 1;157(1):79-83.

<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2770777>



Tratamento sistêmico / Melanoma - Biomarcadores associados ao resultado clínico de pacientes com melanoma avançado tratados com ipilimumabe

Neste estudo são analisados os dados coletados de 47 pacientes com melanoma avançado tratados com ipilimumabe entre 2010 e 2015, em um único centro. A sobrevida livre de progressão em um acompanhamento mediano de dez meses foi de 2,7 meses, e a sobrevida global mediana foi de 9,8 meses. Resposta objetiva foi observada em 17% dos pacientes e a taxa de controle da doença na 24ª semana foi de 40%. As taxas de sobrevivência de um e dois anos documentadas foram de 40% e 28%, respectivamente.

Os autores concluíram que **o uso sérico basal de lactato desidrogenase (LDH) pode identificar os pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem da terapia com ipilimumabe**, sendo assim um biomarcador simples e de baixo custo, com impacto clínico positivo.

Balaton T, Ladányi A, Fröhlich G, Czirbesz K, Kovács P, Pánczél G, et al. Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Pathol Oncol Res.* 2020 Jan;26(1):317-25.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12253-018-0466-9>



Prevenção / Melanoma - Desafios e controvérsias na determinação da exposição aos raios ultravioleta como fator de risco para melanoma cutâneo em pardos e negros

Neste editorial do *JAMA Dermatology*, a abordagem é avaliar a exposição aos raios ultravioleta como fator de risco para melanoma cutâneo em diferentes etnias. **Apesar da menor prevalência de melanoma em pessoas pardas ou negras em comparação com a população branca, há um aumento de morbidade e mortalidade evidenciado por um estágio mais avançado no diagnóstico e menores taxas de sobrevida em cinco anos.**

O texto afirma que **essa disparidade persiste em todos os grupos de minorias raciais com melanoma localizado e cada vez mais em pacientes hispânicos com doença regional ou distante.**

A exposição à radiação ultravioleta, especialmente alta exposição intermitente durante a infância, é um fator de risco ambiental significativo para melanoma em indivíduos com pele clara. No entanto, para as outras populações, nas quais melanomas são comumente encontrados em locais protegidos do sol, como superfícies acrais, subungueais e mucosas, o papel da exposição aos raios ultravioleta como um fator de risco não está bem explicado.

O editorial afirma também que esta é uma lacuna que destaca a necessidade de identificar e melhor estratificar fatores de risco para o melanoma nessa população. Evidências são necessárias, segundo o editorial, para informar recomendações significativas sobre a prevenção, a triagem e o tratamento do melanoma.

Ferguson NN. Challenges and Controversy in Determining UV Exposure as a Risk Factor for Cutaneous Melanoma in Skin of Color. *JAMA Dermatol.* 2020 Dec 16.

<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2774110>



Tratamento sistêmico / Melanoma - **Tratamento com nivolumabe associado com ipilimumabe para melanoma uveal metastático: um ensaio aberto, multicêntrico, de fase II do Grupo Espanhol Multidisciplinar de Melanoma (GEM-1402)**

Estudo de fase II de braço único, com 52 pacientes, conduzido pelo Grupo Multidisciplinar de Melanoma Espanhol (GEM), evidencia que o uso de nivolumabe mais ipilimumabe na configuração de primeira linha para melanoma uveal metastático gera uma melhora modesta na sobrevida global em relação à quimioterapia, com um perfil de toxicidade administrável.

No geral, 78,8%, 56% e 32% dos pacientes tinham metástase hepática, extra-hepática e lactato desidrogenase elevada. Doença estável foi o desfecho mais comum (51,9%). Sobrevida global e sobrevida livre de progressão tiveram medianas de 12,7 meses e 3,0 meses, respectivamente.

Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, Martín-Algarra S, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). J Clin Oncol. 2021 Jan 8;JCO2000550.

<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.00550>



Prevenção / Melanoma - **Adesão às práticas de prevenção primária e autoexame de pele por pacientes espanhóis com melanoma**

Questionário on-line com 409 pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo avaliou os níveis de conhecimento, atitudes e adesão às medidas preventivas primárias e às práticas de autoexame da pele. Os resultados revelaram que, mesmo quando 43% dos pacientes realizam autoexame cutâneo, apenas metade deles segue integralmente as recomendações. A conclusão é que **grande parcela da população não segue rigorosamente as medidas de prevenção recomendadas**. Os autores destacam a necessidade de implementar a conscientização dessa população para melhorar a prevenção do câncer de pele.

Torrecilla-Martínez I, Manrique-Silva E, Traves V, Requena C, Nagore E. Adherence to Primary Prevention and Skin Self-Examination Practices by Spanish Melanoma Patients. Dermatology. 2021 Jan 19:1-7.

www.karger.com/Article/Abstract/512887



 JOURNAL

INSTITUTO
 ONCOCLÍNICAS

TENHA ACESSO A TODAS AS EDIÇÕES DO OC JOURNAL,
ENTREVISTAS, BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO E A
MUITOS OUTROS CONTEÚDOS CIENTÍFICOS:



www.grupooncoclinicas.com/ocjournal



www.simposiooc.com.br

**Acesse também por meio do QR Code.*



SÃO PAULO

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