

• U • C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LILIANA RAQUEL FERNANDES SANTA CRUZ

***Tratamento Adjuvante do Melanoma Cutâneo:
do Interferão à Atualidade***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

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

JANEIRO/2019

Tratamento Adjuvante do Melanoma Cutâneo: do Interferão à Atualidade

Artigo de Revisão

Liliana Raquel Fernandes Santa Cruz¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(liliana.rf.santacruz@gmail.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Área Científica: Dermatologia

Orientador: Professor Doutor Ricardo José David Costa Vieira, professor auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Coimbra, janeiro de 2019

ÍNDICE

Resumo	ii
Abstract	iv
Lista de figuras e tabelas	vi
Lista de símbolos e abreviaturas	vii
1 Introdução	1
2 Materiais e Métodos	3
3 Desenvolvimento	5
3.1 Critérios para a seleção de doentes para a terapia adjuvante	5
3.2 Tratamento adjuvante do melanoma cutâneo avançado	6
3.2.1 Imunoterapia.....	6
3.2.1.1 Interferão α	6
3.2.1.2 Ipilimumab – anticorpo anti-CTL4	10
3.2.1.3 Nivolumab – anticorpo anti-PD-1	13
3.2.1.4 Nivolumab + ipilimumab – anticorpo anti-PD1+anticorpo anti-CTL4	16
3.2.1.5 Pembrolizumab – anticorpo anti-PD-1	17
3.2.2 Terapias dirigidas	19
3.2.2.1 Dabrafenib + trametinib – inibidor da BRAF + inibidor da MEK.....	19
3.2.2.2 Vemurafenib – inibidor da BRAF	22
3.3 Investigação de outras terapêuticas adjuvantes	23
3.3.1 Bioquimioterapia/quimioterapia adjuvante.....	23
3.3.2 Imunoterapia adjuvante com vacinas	23
3.3.3 Terapia adjuvante anti-angiogénica com bevacizumab	25
3.3.4 Radioterapia adjuvante.....	25
4 Discussão	26
5 Conclusão	31
6 Agradecimentos	32
7 Referências bibliográficas	33

RESUMO

Introdução: O melanoma cutâneo tem tido incidência e mortalidade global crescentes, estando relacionado com alguns fatores de risco, dos quais a exposição intermitente a radiação ultravioleta com queimaduras ocasionais é preponderante. Sabe-se que a excisão cirúrgica é o tratamento preferencial e que se associa a prognóstico favorável a longo prazo, quando aplicado à doença em fase inicial. A taxa de sobrevivência vai diminuindo à medida que se aumenta o estágio da doença (98% aos 5 anos no estágio I e 90% no estágio II), mas em doentes com envolvimento regional (estádio III) existe um risco significativo de recorrência após tratamento cirúrgico adequado, com uma proporção importante dos doentes a evoluir para metastização distante (estádio IV). Neste contexto, tem-se procurado instituir diversas terapêuticas adjuvantes, cujo objetivo é a redução do risco de recorrência e o aumento da sobrevivência em doentes que, apesar de terem resposta completa após tratamento cirúrgico adequado, têm elevado risco de recidiva e de morte por melanoma.

Materiais e Métodos: Para a execução desta monografia foram consultados essencialmente estudos prospetivos, assim como os protocolos de alguns estudos ainda em desenvolvimento, com recurso às plataformas *PubMed*, *Embase* e *ClinicalTrials.gov*. Após apreciação criteriosa das referências inicialmente selecionadas, elaborou-se a presente revisão da literatura.

Resultados: Vários fármacos estão atualmente a ser investigados no panorama da terapêutica adjuvante do melanoma cutâneo ressecado com alto risco de recorrência. O interferão foi até há pouco tempo o único fármaco aprovado quer pela *Food and Drug Administration* quer pela Agência Europeia do Medicamento como terapia adjuvante. O ipilimumab, foi apenas aprovado pela primeira entidade, enquanto o nivolumab e a combinação dabrafenib/trametinib foram recentemente aprovados por ambas as agências. O interferão, com administração recomendada de altas doses e ciclos curtos, está associado a elevada toxicidade. O interferão peguilado, aprovado em 2011, embora sem vantagens significativas em termos de eficácia, apresentou bons resultados nos tumores ulcerados. O ipilimumab apresenta resultados significativamente melhores em termos de sobrevivência global, mas apresenta altas taxas de toxicidade, principalmente com doses elevadas (10mg/kg). O nivolumab apresenta maior eficácia quando comparado com o ipilimumab e com uma taxa significativamente mais reduzida de toxicidade (14,4% vs. 46,9%). Se associado com uma vacina multipeptídica também apresenta reduzida toxicidade (12% vs. 40-60%). O pembrolizumab, tem eficácia significativamente superior quando comparado com o ipilimumab e com menos efeitos adversos (14,7% vs. 54%). A associação de dabrafenib com trametinib apresenta melhores taxas de sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global em

melanomas com mutação BRAF, independentemente da ulceração do tumor e do estágio da doença, tendo, no entanto, mais efeitos adversos que o grupo de controlo (36% vs. 10%). O vemurafenib necessita de estudos mais conclusivos, embora os resultados preliminares atribuam melhoria estatisticamente não significativa a este fármaco. Outras terapêuticas adjuvantes como quimioterapia, bioquimioterapia, bevacizumab ou imunoterapia com vacinas não tiveram até à data resultados vantajosos, pelo que não ocupam um papel relevante no panorama da terapêutica adjuvante.

Conclusão: Neste momento o pembrolizumab e o nivolumab surgem como agentes efetivos, assim como a combinação de dabrafenib com trametinib como uma opção adicional para os melanomas com mutação BRAF. Nos países onde o acesso a estes fármacos é difícil, o interferão assume-se como uma alternativa válida, apenas limitado aos doentes em estágio III com melanoma primário ulcerado. Atualmente, a duração mais eficaz de terapia adjuvante em doentes com melanoma é desconhecida, mas nenhuma evidência demonstrou que tratamentos mais longos estejam relacionados com maior benefício adicional. No futuro, as decisões terapêuticas devem ter em conta a otimização da seleção de doentes através de biomarcadores preditivos e prognósticos e o manuseamento dos efeitos adversos, particularmente efeitos adversos tóxicos imunes. Os estudos posteriores deverão incluir doentes nos estádios IIC de doença, uma vez que o perfil de risco de recorrência é semelhante aos que estão no estágio IIIB. Será também relevante esclarecer claramente quais os doentes que beneficiam de facto de terapêutica adjuvante.

Palavras-chave: melanoma cutâneo, imunoterapia, terapias dirigidas, terapia adjuvante

ABSTRACT

Introduction: Cutaneous melanoma has increased incidence and overall mortality, being related to some risk factors, of which the intermittent exposure to ultraviolet radiation, with occasional burns is preponderant. It is known that surgical excision is the preferential treatment, and that it's associated with a favorable long-term prognosis when applied to the disease in the initial phase. The survival rate decreases as the stage of the disease increases (98% at 5 years at stage I and 90% at stage II), but in patients with regional involvement (stage III) there is a significant risk of recurrence after treatment with an important proportion of patients progressing to distant metastasis (stage IV). In this context, several adjuvant therapies have been tried to reduce the risk of recurrence and increase survival in patients who, despite having complete response after adequate surgical treatment, have a high risk of recurrence and death due to melanoma.

Materials and Methods: Prospective studies, as well as the protocols of some studies that are still under development, were consulted mainly through the PubMed, Embase and ClinicalTrials.gov platforms. After a careful evaluation of the references selected, the present literature review was prepared.

Results: Several drugs are currently being investigated in the adjuvant therapy of resected cutaneous melanoma with a high risk of recurrence. Interferon was, until recently, the only drug approved by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency as adjuvant therapy. Ipilimumab was only approved by the first entity, while nivolumab and the combination of dabrafenib/trametinib were recently approved by both agencies. Interferon, with the recommended high dose and short cycles administration is associated with high toxicity. Pegylated interferon, approved in 2011, although without significant advantages in terms of efficacy, showed good results in ulcerated tumors. Ipilimumab presents significantly better results in terms of overall survival, but presents high toxicity rates, especially at high doses (10mg/kg). Nivolumab is more effective when compared to ipilimumab and with a significantly lower rate of toxicity (14.4% vs. 46.9%). If associated with a multi-peptide vaccine also has reduced toxicity (12% vs. 40-60%). Pembrolizumab, has a significantly higher efficacy when compared to ipilimumab and with fewer adverse effects (14.7% vs. 54%). The combination of dabrafenib with trametinib has improved survival rates free of recurrence and overall survival in melanomas with BRAF mutation, regardless of tumor ulceration and disease stage, but with more adverse effects than the control group (36% vs. 10%). Vemurafenib requires more conclusive studies, although preliminary results attribute not statistically significant improvement for this drug. Other adjuvant therapies such as chemotherapy, biochemotherapy,

bevacizumab or immunotherapy with vaccines have not yielded advantageous results and therefore do not play a major role in the adjuvant therapy landscape.

Conclusion: At this time pembrolizumab and nivolumab appear as effective agents, as well as the combination of dabrafenib and trametinib as an additional option for melanomas with BRAF mutation. In countries where access to these drugs is difficult interferon is a valid alternative, that should only be limited to patients in the stage III of disease or with ulcerated primary melanoma. Currently, the most effective duration of adjuvant therapy in melanoma patients is unknown, but no evidence has shown that longer treatments are associated with greater additional benefit. In the future, therapeutic decisions should take into consideration the optimization of patient selection through prognostic and predictive biomarkers and the management of adverse effects, particularly immune toxic effects. Further studies should include patients at IIC stages of disease, since the risk profile for recurrence is similar to those at stage IIIB. It will also be relevant to clarify which patients actually benefit from adjuvant therapy.

Key-word: cutaneous melanoma, immunotherapy, targeted therapy, adjuvant drug therapy

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figuras

Figura 1 – <i>Workflow</i>	4
Figura 2 – Estudos associados às diversas terapêuticas adjuvantes aprovadas ou em investigação para o melanoma cutâneo ressecado com alto risco de recorrência.....	26

Tabelas

Tabela I – Estudos com inibidores anti-CTL-4 para a terapêutica adjuvante no melanoma cutâneo ressecado.....	11
Tabela II – Doses aprovadas pela FDA das terapêuticas adjuvantes de imunoterapia para o melanoma avançado.....	12
Tabela III – Estudos com inibidores anti-PD-1 para a terapêutica adjuvante do melanoma cutâneo ressecado.....	15
Tabela IV – Doses aprovadas pela FDA das terapêuticas adjuvantes de terapias dirigidas para o melanoma cutâneo ressecado	20
Tabela V – Estudos com inibidor da BRAF e inibidores da MEK para a terapêutica adjuvante do melanoma cutâneo ressecado	21
Tabela VI – Fármacos aprovados como terapêutica adjuvante do melanoma cutâneo ressecado.....	27

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS¹

AJCC	<i>The American Joint Committee on Cancer</i>
BRAF/B-Raf	<i>v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B</i>
BRCA2	<i>Breast cancer 2 (gene de suscetibilidade)</i>
CDK4	<i>Cyclin-dependent kinase 4</i>
CDKN2A	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>
cfDNA	<i>Circulating Free Deoxyribonucleic Acid</i>
CTL4/CTL-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4</i>
EA	Eventos adversos
EADO	<i>European Association of Dermato Oncology</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
Estudo AVAST-M	Bevacizumab vs. observação – adjuvante
Estudo BRIM8	Vemurafenib vs. placebo – adjuvante
Estudo BrUOG	Nivolumab + ipilimumab – adjuvante
Estudo CheckMate-238	Nivolumab vs. ipilimumab – adjuvante
Estudo COMBI-AD	Dabrafenib + trametinib vs. placebo – adjuvante
Estudo DERMA	Testou a aplicação adjuvante da proteína <i>MAGE-A3</i> no melanoma
Estudo ECOG 1609	Ipilimumab 10mg/kg vs. ipilimumab 3mg/kg vs. IFN- α de alta dose – adjuvante
Estudo ECOG 1684	IFN- α de alta dose no melanoma – adjuvante

¹ Considerando o uso disseminado de determinados acrónimos em língua inglesa nos textos científicos em língua portuguesa, optou-se pela discriminação do significado desses acrónimos no seu idioma original

Estudo ECOG 1690	IFN- α de alta dose vs. IFN- α de baixa dose – adjuvante
Estudo EORTC 1325/ KEYNOTE-054	Pembrolizumab vs. placebo – adjuvante
Estudo EORTC 18071	Ipilimumab vs. placebo – adjuvante
Estudo EORTC 18952	IFN- α de dose intermédia no melanoma – adjuvante
Estudo IpNiv	Nivolumab + ipilimumab – adjuvante
Estudo KEYNOTE-001	Pembrolizumab em 3 doses diferentes – não adjuvante
Estudo KEYNOTE-002	Pembrolizumab vs. quimioterapia – não adjuvante
Estudo KEYNOTE-006	Pembrolizumab vs. ipilimumab – não adjuvante
Estudo OpaCIN	Nivolumab + ipilimumab – adjuvante
Estudo SWOG S0008	Bioquimioterapia vs. IFN- α de alta dose – adjuvante
Estudo SWOG S1404	Pembrolizumab vs. IFN- α de alta dose – adjuvante
EUA	Estados Unidos da América
ev	Endovenoso(a)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GP100	Glicoproteína 100
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL	<i>Health Related Quality of Life</i>
IFN	Interferão
KRAS	<i>v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
MAGE-A3	<i>Melanoma-associated antigen 3</i>
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MART-1	<i>Melanoma antigen recognized by T cells 1</i>
MC1R	<i>Melanocortin receptor 1</i>
MEK	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase</i>
mg/kg	miligrama por quilograma

MSD	<i>Merck Sharp & Dohme</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NY-ESO-1	Peptídeo imunogénico derivado do antígeno do carcinoma do testículo
p	Valor p de significância estatística
p.o.	<i>per os</i>
PD-1	<i>Programmed cell Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell Death Ligand 1</i>
PDUFA	Lei de Taxa de Usuário de Prescrição de Medicamentos
QLQ-C30	<i>Core Quality of Life Questionnaire</i>
QT	Quimioterapia
RCT	Estudo randomizado e controlado
sBLA	Licença Biológica suplementar
SG	Sobrevivência global
SLMD	Sobrevivência livre de metástases à distância
SLR	Sobrevivência livre de recorrência
TP53	<i>Tumor protein p53</i>
UV	Radiação ultravioleta
vs.	<i>versus</i>

1 INTRODUÇÃO

O melanoma é uma neoplasia com origem nos melanócitos. A incidência do melanoma tem vindo a aumentar a nível global nas últimas décadas, assim como a taxa de mortalidade. A incidência do melanoma em Portugal é de cerca de 6-8 casos/100.000 habitantes e a taxa de mortalidade padronizada teve uma variação entre 1,9 e 2,5 mortes por 100.000 habitantes, inferior à média Europeia no período de 2004-2013.¹ Esta taxa na mulher estabilizou recentemente, mas continua a aumentar para o homem. Embora o melanoma possa afetar qualquer grupo etário, mais de 35% dos melanomas ocorrem em idades inferiores a 45 anos, sendo que a incidência aumenta com a idade.²⁻⁴

O principal fator de risco para o desenvolvimento de melanoma é a exposição solar à radiação ultravioleta (UV), principalmente em populações de alto risco (peles claras, olhos azuis ou verdes, cabelo loiro ou ruivo, numerosos nevos melanocíticos e/ou mais que um nevo atípico e um nevo congénito gigante). A exposição periódica e intensa com queimaduras ocasionais relaciona-se mais com o melanoma, ao invés da exposição prolongada e continuada que tende a relacionar-se com queratoses actínicas e carcinomas espinhocelulares. Outros fatores de risco incluem a história familiar de melanoma (o melanoma familiar corresponde a cerca de 10% de todos os doentes, sendo causado por diversos tipos de mutações somáticas em genes de baixa prevalência mas de alto risco, como o gene CDKN2A, ou de alta prevalência e baixo risco, como é o caso do gene MC1R) e antecedentes pessoais de melanoma prévio (aumenta o risco de melanoma subsequente, com 5-15% dos doentes a desenvolverem esta neoplasia).²⁻⁴

Sabe-se que a excisão cirúrgica é o tratamento padrão do melanoma, associando-se a um prognóstico favorável a longo prazo quando aplicado à doença em fase inicial. A taxa de sobrevivência é de 98% aos 5 anos na doença em estágio I e de 90% em estágio II. No entanto, em doentes com envolvimento regional (estádio III), existe um risco significativo de recidiva após tratamento cirúrgico adequado, com uma proporção importante dos doentes a evoluir para metastização distante (estádio IV). As taxas de sobrevivência aos 5 anos nos melanomas ressecáveis varia de 70% nos doentes com estádios IIIA para 39% nos estádios IIIC, tendo assim a terapêutica adjuvante um papel fundamental como uma alternativa adicional oferecida aos doentes com elevado risco de recorrência.²⁻⁵

Para além dos fármacos já aprovados pela *Food and Drug Administration (FDA)* e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), estão a ser desenvolvidos novos estudos no

sentido de descobrir novas opções terapêuticas adjuvantes, quer no contexto da imunoterapia (cujo objetivo é estimular o sistema imunitário do doente a reconhecer e eliminar as células neoplásicas), ou no contexto das terapias dirigidas (que têm como alvo de atuação as vias moleculares de patogénese recém-descobertas), vindo complementar e colmatar algumas falhas de terapêuticas atualmente aprovadas (nomeadamente o Interferão α), apresentando também uma menor taxa de efeitos secundários e maiores taxas de resposta.²⁻⁴

Considerando que o tratamento adjuvante ideal deve ser eficaz e seguro, propõe-se com este trabalho realizar uma revisão sistemática da literatura a este respeito, focando particularmente os avanços recentes e o seu potencial impacto na abordagem terapêutica atual do melanoma.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização desta dissertação de mestrado foram consultados majoritariamente estudos prospectivos, obtidos com recurso às plataformas *PubMed* (que inclui a base de dados *Medline*) e *Embase*.

Na base de dados *PubMed* foi utilizada a equação de pesquisa: ("Molecular Targeted Therapy"[Majr] OR "Adjuvants, Immunologic"[Majr] OR "Immunotherapy/methods"[Majr] OR "Melanoma/drug therapy"[Majr]) AND "Melanoma"[Majr] AND (Clinical Trial[ptyp] AND full text[sb] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND English[lang]). Com esta equação, na qual já se incluem os filtros aplicados, foram selecionados 551 artigos (última pesquisa a 25/09). Na base de dados *Embase* foi utilizada a equação de pesquisa: ('melanoma'/exp OR 'melanoma') AND ('adjuvant therapy' OR 'adjuvant'/exp OR 'adjuvant') AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [2008-2018]/py. Com esta equação, na qual já estão incluídos os filtros aplicados, foram selecionados 150 artigos (última pesquisa a 25/09). Do total de 701 artigos, foram de seguida removidos os duplicados (num total de 50 artigos), tendo sido excluídos numa primeira fase 548 artigos após a leitura do resumo e do título (uma vez que não estavam relacionados com o objetivo do trabalho). Foram assim selecionados 103 artigos para uma análise posterior mais cuidada através dos critérios de inclusão e exclusão, tendo sido selecionados 41 artigos científicos para a realização desta dissertação (Fig. 1). Como critérios de inclusão utilizados enumeram-se: os objetivos apresentados, estádios avançados do melanoma (III e IV), idade ≥ 18 e ≤ 75 anos e a ressecabilidade do melanoma (melanoma ressecável); os critérios de exclusão foram idades < 18 anos e > 75 anos, melanomas irressecáveis, estádios iniciais de doença I e II e melanomas metastáticos.

É importante referir a utilização de uma revisão sistemática sobre a utilização do interferão e de um artigo sobre o gânglio sentinela, que se tornou oportuno no âmbito da revisão. Os filtros aplicados na pesquisa sistematizada incluíram apenas documentos até ao ano de 2008, e tendo em conta que a investigação do interferão como terapêutica adjuvante remonta ao ano de 1995, não seria possível que os artigos referentes a esta investigação surgissem na pesquisa para serem utilizados. Por esse motivo, realizou-se uma pesquisa isolada e específica de uma revisão sobre a utilização de interferão não peguilado na terapêutica adjuvante de modo a ter toda a informação necessária para completar esta revisão. Foi também pesquisado um Estudo Randomizado e Controlado (RCT) relativo à atuação médica no gânglio sentinela, que embora não diretamente relacionado com o tema apresentado, era

necessário para a compreensão de uma das intervenções terapêuticas que se descrevem. Tal como a anterior, a pesquisa deste RCT foi excepcional e não incluída na pesquisa sistematizada que se descreveu até ao momento.

Deste modo, para a bibliografia final foi utilizado um total de 53 referências bibliográficas: 34 artigos, dos quais 33 estudos prospetivos e 1 artigo de revisão; foram ainda utilizadas 4 *guidelines* para esclarecimento de conceitos básicos teóricos (consultadas na *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* e *European Association of Dermato Oncology (EADO)*, 1 norma da Direção Geral de Saúde (DGS) disponível online para esclarecimento da epidemiologia atual em Portugal, 9 referências eletrónicas sendo que 5 pertencem aos endereços eletrónicos dos protocolos dos estudos em desenvolvimento do *site ClinicalTrials.gov* e 4 são referentes à atualização recente do estado de aprovação de quatro dos fármacos. A referir ainda a utilização de 5 *highlights* da FDA para esclarecimento de posologias, também disponíveis online (Fig. 1). Destas referências, foram utilizadas 5 para a introdução, 35 para esclarecimento dos avanços terapêuticos na imunoterapia, 8 para a terapia dirigida a alvos moleculares e 7 referências para esclarecer outras terapêuticas adjuvantes alternativas (algumas referências repetem-se em diferentes seções do trabalho).

Após apreciação criteriosa das referências inicialmente selecionadas, elaborou-se a presente revisão da literatura.

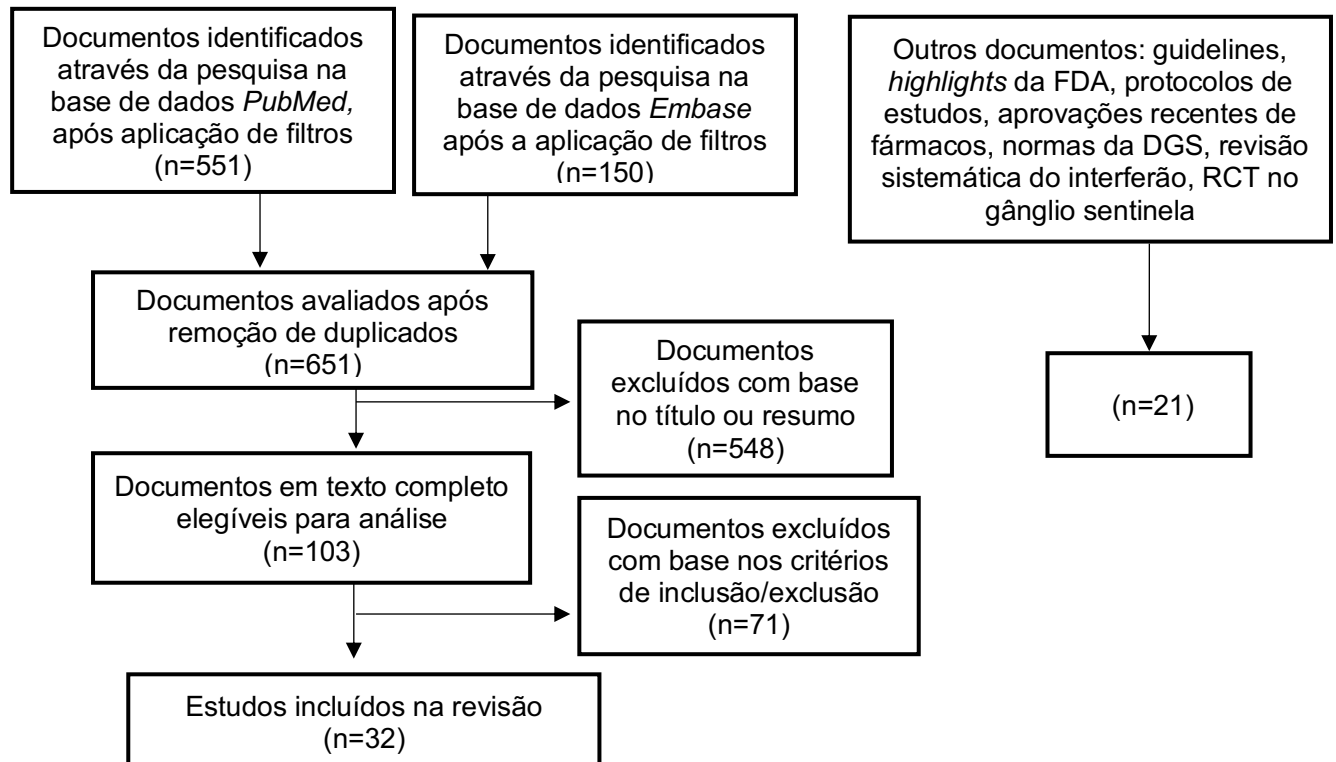


Figura 1 – *Workflow*

3 DESENVOLVIMENTO

A terapêutica adjuvante é uma alternativa para os doentes sem evidência de metástases macroscópicas, mas com alto risco de metástases microscópicas e de recorrência da doença.² Neste contexto, a quimioterapia tradicional mostrou-se ineficaz, o que levou ao desenvolvimento de novas abordagens, que se iniciaram com o interferão α (IFN- α). O IFN parece relacionar-se com um benefício marginal em termos de sobrevivência livre de recorrência e de sobrevivência global, à custa de uma frequente redução da qualidade de vida em virtude dos seus efeitos adversos, o que levou à necessidade de se investigarem novas alternativas terapêuticas. Em 2011 iniciou-se, assim, uma nova era de investigação que se prolongou até aos dias de hoje, alvejando as cinases das vias de sinalização com ativação excessiva nos melanomas e os recetores dos *checkpoints* imunes, causando um maior impacto na sobrevivência livre de progressão e na sobrevivência global.^{6,7} A terapêutica adjuvante está indicada em doentes com tumores com espessura superior a 1,5 mm (ou estágio II e III, segundo os critérios da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*)², sendo que os estudos se focam essencialmente em melanomas de estágio III, com metástases ganglionares de pelo menos 1mm e que tenham uma sobrevida aos 10 anos de pelo menos 50%.^{3,5}

3.1 Critérios para a seleção de doentes para a terapia adjuvante

A escolha criteriosa de doentes que beneficiam de terapia adjuvante tem um importante impacto nos custos do Serviço Nacional de Saúde.

De acordo com a 8ª edição da AJCC, a sobrevida específica de melanoma para todos os estádios é significativamente superior do que os que foram reportados na 7ª edição. Foi adicionado nesta atualização um novo subgrupo de maior gravidade (IIID), pela melhoria da sobrevida no grupo IIIA. Sabe-se que a sobrevida aos 5 anos varia de 93% nos estádios IIIA a 32% com estágio IIID, enquanto que na 7ª edição variava de 78% (IIIA) a 40% (IIIC).⁵

Dentro do mesmo estágio, existe grande heterogeneidade de fatores de prognóstico, sendo que a necessidade de terapia adjuvante e a relação risco-benefício aceitável vai diferir entre doentes do mesmo estágio. Pela heterogeneidade dentro do estágio III, todos os doentes com estágio IIIA são incluídos nos estudos mais recentes desde que tenham metástases ressecáveis com diâmetro >1mm. Sabemos que atualmente já existem estudos que consideram também os doentes em estágio IIC, pela semelhança do perfil de risco de recorrência com os estádios IIIB.⁵

3.2 Tratamento adjuvante do melanoma cutâneo avançado

3.2.1 Imunoterapia

As moléculas CTL4 (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) e PD-1 (*Programmed cell death 1*) são recetores inibitórios das células T. O bloqueio destas moléculas leva à contínua ativação dos linfócitos capazes de destruir as células tumorais.^{6,8} Utilizando o sistema imunitário dos doentes para tratar neoplasias, esta pode ser considerada uma terapêutica mais individualizada através da sensibilização do sistema imunitário nativo para os antígenos tumorais ou através da potencialização de uma resposta já existente.⁶ O IFN de alta dose foi a primeira terapêutica sistémica aprovada pela FDA, mas são muitos os estudos que têm sido realizados para investigar as alternativas ao IFN na terapêutica adjuvante do melanoma, nomeadamente o ipilimumab, o nivolumab ou o pembrolizumab, quer em comparação com placebos, quer com conjugações farmacológicas. Segue-se a descrição desses mesmos estudos em termos de resultados disponíveis até à data.

3.2.1.1 *Interferão α*

O IFN- α de alta dose foi a primeira terapêutica sistémica adjuvante aprovada pela FDA para o melanoma em 1995 e pela EMA em 2004, embora a sua eficácia para o tratamento do melanoma avançado nunca tenha sido provada. A sua aprovação baseou-se num RCT realizado pela *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) nesse mesmo ano.⁹

O estudo ECOG 1684 demonstrou que a utilização de IFN em estádios IIB-III relaciona-se com uma melhor sobrevivência livre de recorrência (*hazard ratio* (HR) de 0,82; $p < 0,001$) e um significativo, embora menos importante, benefício em relação à sobrevivência global (HR de 0,89; $p = 0,002$), no entanto com uma amostra muito pequena ($n = 280$) e toxicidade relevante. Deste modo, o IFN é oferecido em alguns países europeus aos doentes com melanomas de alto risco de estágio II ou III após ressecção, devido à sobrevivência livre de recorrência, mas não universalmente pelo pouco benefício na sobrevivência global e pela elevada toxicidade. Neste estudo, o IFN de alta dose incluía 1 mês de indução (20 MU/m²/d intramuscular durante 5 dias, durante 4 semanas), seguido de uma fase de manutenção (10 MU/m²/d, subcutâneo, 3 vezes por semana, durante 48 semanas). Este esquema apresentava elevada toxicidade (fadiga, mialgia, depressão, pirexia, entre outros), e tinha que ser administrado várias vezes por semana, o que diminuía a adesão terapêutica por parte dos doentes.⁹⁻¹¹ O estudo ECOG 1690 desenvolvido de seguida, e que envolveu doentes nos estádios IIB-III, comparou a utilização de alta e baixa dose de IFN e obteve resultados que corroboraram os obtidos no ECOG 1684, ressaltando mais uma vez que altas doses de IFN estão associadas a toxicidade

significativa. Por este motivo, vários ensaios estudaram múltiplas associações de esquemas de doses e durações de tratamento, e vieram mais tarde a desvalorizar o IFN de dose baixa/intermédia, aconselhando em alternativa ciclos mais curtos e mais intensos de IFN de alta dose, que se provaram não ser mais tóxicos que longos cursos do IFN de baixa dose, sem diferenças na eficácia.^{9,11} Em 2009 um estudo prospetivo comparou 4 semanas de indução endovenosa de IFN com 48 semanas de IFN de alta dose por via subcutânea e concluiu não existirem diferenças significativas nos *outcomes* avaliados.¹²

No estudo da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 18952, doentes em estádios IIB-III receberam uma dose intermédia de IFN durante 1-2 anos. Os resultados não foram os esperados, demonstrando que esta dose intermédia para esta duração de tratamento não tem impacto positivo na sobrevivência global nem na sobrevivência livre de metástases à distância. No entanto, doentes em estádios IIB/C beneficiaram com o tratamento, quando comparados com os de estágio III, sugerindo-se assim que a resposta pode depender da carga tumoral.¹⁰ Já em 2011 o mesmo tinha sido testado por outro estudo de fase III, com doentes com melanoma ressecado de estágio IIB-IIC ou III. Os doentes foram distribuídos por 3 grupos: apenas observação (grupo A), 4 semanas de indução (10 MU por via subcutânea, 5 dias por semana) seguidas de 12 semanas de manutenção (10 MU por via subcutânea, 3 dias por semana) (grupo B) ou 1 mês de indução e 24 meses de manutenção (grupo C). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência global com 56,1 meses vs. 72,1 meses vs. 64,3 meses. A sobrevivência média livre de recorrência foi de 23,2 meses vs. 37,8 meses vs. 28,6 meses. Os efeitos adversos de grau 3-4 mais comuns foram fadiga (1,8% vs. 9,8% vs. 11,1%), mialgia (1,1% vs. 5,3% vs. 4,9%) e trombocitopenia (5,3% vs. 8,1 vs. 2,8%). Observaram-se melhores resultados em tumores ulcerados do que não ulcerados.¹³

Mais recentemente (2011) foi aprovado pela FDA nos Estados Unidos da América (EUA) o interferão alfa-2b peguilado, um tipo de IFN com maior tempo de semivida e farmacocinética otimizada, o que permite a sua administração num regime de 1 vez por semana, sendo vantajoso quando comparado com o IFN não peguilado. O estudo que permitiu esta aprovação, o EORTC 18991, estudou doentes com melanoma em estágio III e comparou a utilização de IFN peguilado com um grupo de observação. Aos 7,6 anos de seguimento médio verificou-se maior número de recorrências ou mortes com o IFN peguilado quando comparado com o grupo de observação (HR de 0,87; p=0,055). A sobrevivência livre de recorrência foi de 39,1% vs. 34,6% (peguilado vs. observação) e na sobrevivência global não se observaram diferenças estatisticamente significativas. Nos doentes com tumor ulcerado no estágio III-N1 a sobrevivência livre de recorrências, sobrevivência livre de metástases à distância e

sobrevivência global foram significativamente melhores no grupo do IFN peguilado quando comparado com a observação, com HR de 0,72 ($p=0,06$), 0,65 ($p=0,02$) e 0,59 ($p=0,006$) respectivamente. No entanto, em 37% dos doentes houve descontinuação do tratamento pelos efeitos adversos (fadiga, hepatotoxicidade e depressão), com 57% de efeitos adversos de grau 3 no grupo de tratamento quando comparado com 14% do grupo de observação.¹⁴⁻¹⁶ Estes benefícios, no entanto, não são observados em doentes com melanomas não ulcerados, sendo apenas observados em tumores primários ulcerados, com incremento na sobrevivência global de 8% aos 5 anos e 10,5% aos 10 anos.^{14,15,17} Os doentes com melanoma em estágio IIB/III-N1 parecem ter mais benefícios com o IFN peguilado em termos de sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência livre de metástases à distância.¹⁴ Num estudo de Eggermont *et al.* as concentrações plasmáticas de IFN peguilado ao longo de 5 anos de tratamento aumentaram consoante a dose do IFN, sendo assim dose-dependentes. A exposição mantida ao IFN peguilado durante os 5 anos foi consistente com os resultados do estudo EORTC 18991, no qual os tratamentos prolongados com este fármaco foram associados a benefícios clínicos robustos, sem toxicidade acrescida.¹⁸

Quando comparamos o IFN peguilado (dose de 100ug/semana) com o IFN não peguilado de baixa dose (3 MU), num estudo em que a administração foi realizada 3 vezes por semana durante 18 meses, não são observadas diferenças estatisticamente significativas nos resultados, nomeadamente na sobrevivência livre de metástases à distância (HR de 0,91) e na sobrevivência global (HR de 1,09). O IFN peguilado encontrou-se associado com taxas mais altas de efeitos adversos de grau 3-4 (47,3% no IFN peguilado vs. 25,2% no IFN de baixa dose não peguilado) e uma elevada percentagem de doentes abandonaram o estudo devido a esses efeitos (54,3% vs. 30,4%).¹⁹ Mais tarde outro estudo veio confirmar estes achados com elevada percentagem de efeitos adversos no IFN peguilado (26,2% vs. 13,3%). Neste estudo, a análise de subgrupos apenas revelou benefícios no tratamento com IFN peguilado em tumores pouco espessos e em idades jovens, não havendo, no entanto, evidência suficiente que demonstre a superioridade do IFN peguilado comparado com o IFN não peguilado no tratamento adjuvante do melanoma.¹⁷

Relativamente ao papel da ulceração e do estágio como preditores da eficácia do IFN no melanoma, foram realizadas algumas investigações. Um estudo realizado em 2010 de McMasters *et al.* mostrou que a ulceração está associada a uma resposta significativamente menor em termos de sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global, independentemente do envolvimento ganglionar. A análise de subgrupos revelou que a terapêutica com interferão teve um impacto significativo na sobrevivência livre de recorrência em tumores ulcerados em doentes com envolvimento ganglionar ($p=0,0169$), mas não na

sobrevivência global independentemente da ulceração. Numa análise de multivariáveis conclui-se que de facto a ulceração é um fator prognóstico importante para a resposta ao IFN adjuvante.²⁰ Estes resultados foram confirmados mais tarde em 2012 por Eggermont *et al.* em que a sobrevivência livre de recorrência, sobrevivência livre de metástases à distância e sobrevivência global obtiveram resultados melhores em tumores ulcerados e estádios IIB/III-N1 com HR de 0,69 ($p=0,003$), 0,59 ($p<0,0001$) e 0,58 ($p<0,0001$) respetivamente. A eficácia foi menor em tumores ulcerados de estágio III-N2 e consistentemente ausente em tumores não ulcerados. Dada a elevada toxicidade dos tratamentos com IFN, é essencial que estes tratamentos sejam aplicados a doentes que se sabe à partida serem bons respondedores, nomeadamente estádios IB/III-N1 e com ulceração.²¹

Sabe-se ainda que a utilização do IFN, mesmo de baixa dose, está associada a um aumento significativo de sintomas depressivos, assim como de sintomas físicos e psicológicos. Os sintomas de humor depressivo aumentaram, principalmente nos primeiros 6 meses de tratamento adjuvante com IFN, seguidos de um decréscimo não significativo. Aos 12 meses de tratamento os *scores* foram significativamente mais altos quando comparados com os valores iniciais, no entanto, apenas 5% dos doentes desenvolveram um síndrome depressivo.²² O estudo de Ziefle *et al.* confirmou mais uma vez estes achados, ao avaliar a qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL, do inglês *Health Related Quality of Life*) em doentes com melanoma de estágio II antes e durante os 12 meses de tratamento adjuvante com IFN de baixa dose. Utilizou-se o questionário de qualidade de vida global (QLQ-C30, do inglês *Core Quality of Life Questionnaire*) na avaliação basal e após 3, 6 e 12 meses de terapêutica. O uso de IFN mostrou-se associado a deterioração de muitas funções e sintomas. Os piores sintomas e a HRQoL com valores mais baixos ocorreram na avaliação dos 3 meses, com 9 das 15 categorias a apresentarem deterioração. Embora a maioria dos sintomas tivesse revertido após os 3 meses, a função cognitiva permaneceu afetada durante os 12 meses de tratamento, sendo um importante efeito secundário que deve ser monitorizado durante tratamentos de longo termo com IFN. Os sintomas apresentados pelos doentes foram uma redução da funcionalidade física e cognitiva, fadiga, náusea, dor, dispneia, insónia, diarreia e anorexia, embora não se tenham verificado alterações significativas nos parâmetros da funcionalidade emocional e social.²³

Se for decidida a utilização de IFN adjuvante, a melhor evidência sugere que as opções incluem utilizar o IFN de alta dose com uma duração de no máximo 1 ano, dada a sua elevada toxicidade, ou IFN peguado com uma duração máxima de 5 anos, em doentes com melanomas primários ulcerados. A relevância clínica da utilização do IFN continua controversa, dada a severa toxicidade, levando à redução da dose ou descontinuação do

tratamento em 60% dos casos e o aumento dos custos e consumos de cuidados.⁹ Mesmo o IFN de baixa dose demonstrou-se pouco eficaz na sobrevivência livre de recorrência, sobrevivência livre de metástases à distância e na sobrevivência global, com HR de 1,05 ($p=0,72$), 1,10 ($p=0,56$) e 1,03 ($p=0,86$) respetivamente, com 60 meses de duração, quando comparados com 18 meses, e com um aumento da taxa de efeitos adversos.²⁴ A adição de 4 semanas de terapia de indução com IFN de alta dose prévia à terapêutica de 2 anos com IFN de baixa dose também não obteve resultados estatisticamente significativos.²⁵

3.2.1.2 *Ipilimumab – anticorpo anti-CTLA4*

O ipilimumab, um anticorpo monoclonal dirigido ao recetor imune do *checkpoint* CTLA-4, foi o primeiro fármaco, no âmbito da imunoterapia, que demonstrou benefícios na sobrevivência global, sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência livre de metástases, tendo sido aprovado pela FDA nos EUA em 2011 e pela EMA na Europa em 2013, como tratamento do melanoma metastático irressecável. A sua aprovação como tratamento adjuvante do melanoma em estágio III, surgiu apenas mais tarde nos EUA em 2015, sendo que ainda carece de aprovação europeia pela EMA.^{8,26} O ipilimumab foi assim o pioneiro na era da imunoterapia.

Tendo por base os excelentes resultados observados no tratamento da doença metastática e irressecável, iniciaram-se os estudos que investigaram o papel do ipilimumab na terapêutica adjuvante do melanoma ressecado, de estágio III/IV – os estudos EORTC 18071 e ECOG1609.^{8,27}

O estudo EORTC 18071, um RCT de fase III, duplamente cego, comparou o ipilimumab adjuvante de alta dose (10mg/kg, a cada 3 semanas, 4 doses) a um grupo de placebo, em doentes com melanoma de estágio III ressecado (excluindo metástases linfáticas ≤ 1 mm ou metástases em trânsito), após resseção dos gânglios linfáticos, e com alto risco de recorrência, que não tenham recebido terapêutica sistémica prévia. Após estas administrações, seguia-se um período de manutenção com administração a cada 3 meses durante cerca de 3 anos, ou até à recorrência de doença ou surgimento de efeitos adversos tóxicos inaceitáveis.⁸

Os resultados (Tabela I) demonstraram uma sobrevivência livre de recorrência melhor no grupo do ipilimumab que no do placebo, tendo sido cerca de 26,1 meses no primeiro caso, quando comparado com os 17,1 meses do segundo (HR de 0,75; $p=0,0013$). Observou-se uma taxa de 46,5% na sobrevivência livre de recorrência aos 3 anos no grupo do ipilimumab e 34,8% no grupo de controlo, valores esses consistentes também na sobrevivência livre de

metástases à distância e na sobrevivência global. A sobrevivência livre de recorrência parece ser mais alta em doentes com melanoma ulcerado do que não ulcerado. A análise *post-hoc* demonstrou que o efeito do ipilimumab é mais proeminente em doentes com estágio IIIC (HR de 0,42) e IIIB (HR de 0,61) do que IIIA (HR de 0,91), tendo também melhores resultados se houver envolvimento microscópico ao invés de macroscópico.⁸

Um novo seguimento deste estudo realizado após cerca de 5,3 anos corroborou os dados até então verificados no seguimento dos 3 anos, apresentando uma taxa de sobrevivência livre de recorrência aos 5 anos de 40,8% no grupo de estudo e 30,3% no grupo de controlo (HR de 0,76; $p < 0,001$). A taxa de sobrevivência global aos 5 anos foi de 65,4% no grupo tratado com ipilimumab, quando comparados com os 54,4% do grupo do placebo (HR de 0,72; $p = 0,001$). Em termos de sobrevivência livre de metástases à distância aos 5 anos, observou-se 48,3% no grupo de estudo e 38,9% no grupo de placebo (HR de 0,76; $p = 0,002$).⁸

Tabela I – Estudos com inibidores anti-CTL-4 para a terapêutica adjuvante no melanoma cutâneo ressecado. Eggermont *et al.*⁸ e Tarhini *et al.*²⁷

Referência	População do estudo	Braços de tratamento	Endpoints
Eggermont <i>et al.</i>, 2015 – EORTC 18071⁸	Melanoma cutâneo estágio III (exclui IIIA com metástases ganglionares ≤ 1 mm ou metástases em trânsito) após linfadenectomia regional completa	Ipilimumab vs. Placebo	-SLR: 26,1 vs. 17,1 meses -SLR 3A: 46,5% vs. 34,8% -SLR 5A: 40,8% vs. 30,3% -EA 3A (grau 3-4): 54% vs. 25% -EA 5A: 54,1% vs. 26,2% -SLMD 5A: 48,3% vs. 38,9% -SG 5A: 65,4% vs. 54,4%
Tarhini <i>et al.</i>, 2017 – ECOG 1609²⁷	Melanoma cutâneo estágio III e IV de alto risco de recorrência	Ipilimumab 10mg/kg vs. Ipilimumab 3mg/kg vs. IFN- α alta dose	-EA 3A: 57% (ipi10) vs. 36,4% (ipi3) -SLR 3A: 54% (ipi10) vs. 56% (ipi3)

SG=sobrevivência global, SLR=sobrevivência livre de recorrência, SLMD=sobrevivência livre de metástases à distância, EA=efeitos adversos

Aos 3 anos de seguimento cerca de 99% dos doentes do grupo com ipilimumab apresentou efeitos adversos de qualquer grau (91% no grupo de controlo), tendo 54% apresentado toxicidade de grau 3-4 (25% no grupo de controlo), que levou à descontinuação do tratamento

em cerca de 52% (comparados com 4% no grupo placebo) e à morte de 1% dos doentes (devido a colite, miocardite e falência multiorgânica).⁸ Aos 5 anos de seguimento verificaram-se efeitos adversos grau 3-4 em 54,1% dos doentes no grupo de estudo quando comparado com 26,2% no grupo de controlo.²⁶ Com a gestão adequada da severidade dos efeitos adversos, conseguiu-se reduzir em 90% a toxicidade para valores basais ou toxicidade de grau 1, o que levou à aprovação pela FDA em 2015 para os EUA, do ipilimumab para tratamento adjuvante de doentes com melanoma cutâneo ressecado e linfadenectomia completa e envolvimento ganglionar >1mm de diâmetro (Tabela II),^{8,26} não sendo ainda absolutamente claro se a redução na taxa de recorrência com ipilimumab representa uma melhoria que se sobrepõe ao IFN de alta dose ou se este benefício se vai transcrever em melhorias significativas da sobrevivência global. No que concerne à qualidade de vida, o ipilimumab não apresentou impacto significativo. Embora a taxa de resposta ao ipilimumab seja apenas de 15%, foram observadas remissões duradouras nos pacientes de estágio IV, quando previamente tratados com outros fármacos.⁸

A HRQoL foi um *endpoint* secundário muito importante neste estudo, medido pelo questionário QLQ-C30. Os resultados neste parâmetro mostraram que o ipilimumab não teve efeito significativo do estado de saúde global. Verificaram-se piores resultados no grupo do ipilimumab para parâmetros específicos como diarreia, insónia e fadiga, principalmente na semana 10. Os efeitos adversos tóxicos observados no grupo com ipilimumab, de grau 3-4, foram essencialmente gastrointestinais, hepáticos e endócrinos e surgiram em cerca de 54% dos doentes do grupo de estudo (25% no grupo placebo). A análise *post-hoc* demonstrou que a ocorrência dos efeitos secundários está associada com uma diminuição da HRQoL, mas como o número de doentes com estes efeitos secundários era pequeno, o efeito global acabou por ser diluído na análise da população global, e de um modo geral quando comparado com o grupo placebo, essa diminuição da HRQoL não se mostra significativa.²⁸

Tabela II – Doses aprovadas pela FDA das terapêuticas adjuvantes de imunoterapia para o melanoma avançado. FDA 2011²⁹ e FDA 2014³⁰

Fármaco	Dose
Ipilimumab	Tumores ressecáveis: 10mg/kg, infusão de 90 minutos, a cada 3 semanas, 4 doses, seguido de 10mg/kg a cada 12 semanas, durante 3 anos
Nivolumab	240mg, a cada 2 semanas, ev, no máximo de 1 ano

O estudo ECOG 1609, um RCT de fase III com início em 2011, randomizou doentes com melanomas ressecáveis de estágio III/IV para três grupos: dois grupos com ipilimumab com doses de 10mg/kg ou 3mg/kg e outro grupo com IFN de alta dose. Os *endpoints* primários são a sobrevivência livre de recorrência e a sobrevivência global. Conhecem-se desde já alguns resultados preliminares (Tabela I). Relativamente aos efeitos adversos, entre 2011 e 2014 foram observadas reações de grau 3 em 57% dos casos no grupo com ipilimumab de 10mg/kg (com descontinuação de 53,8% dos doentes) e 36,4% com ipilimumab de 3mg/kg (com descontinuação em 35,2% dos doentes), durante a fase de indução com 4 doses. Num seguimento de cerca de 3,1 anos foi realizada uma análise (não planeada) da sobrevivência livre de recorrência, que não demonstrou diferenças significativas entre os dois grupos com ipilimumab, com 54% de taxa de sobrevivência livre de recorrência para ipilimumab de 10mg/kg quando comparada com 56% com ipilimumab de 3mg/kg. Resultados mais conclusivos deste estudo deverão ser conhecidos em meados de 2020.²⁷

A toxicidade apresentada nos estudos com ipilimumab, especialmente efeitos adversos autoimunes graves (exantema máculo-papuloso, diarreia, colite, tiroidite, hepatite, hipofisite, vitiligo, prurido e fadiga severa), deve ser sempre alvo de avaliação por parte do médico aquando da decisão terapêutica.⁸

A introdução dos anticorpos anti-PD-1 mudaram o papel do ipilimumab, que no futuro deixará de ser considerado como terapêutica de 1ª linha isolada, mas sim em combinação com estes fármacos.⁸

3.2.1.3 Nivolumab – anticorpo anti-PD-1

A expressão de PD-L1 nas células do melanoma inibe a ativação e proliferação das células T, pelo que os anticorpos anti PD-1 bloqueiam estes recetores das células tumorais, o que permite a proliferação das células T, de modo a desencadear uma resposta anti tumoral.⁶

O nivolumab foi o primeiro anticorpo anti-PD-1 aprovado pela EMA e FDA para a terapêutica em melanomas metastáticos irresssecáveis de estágio IIIC e IV em 2015. Em 2017 foi aprovado pela FDA para a terapêutica adjuvante do melanoma com ressecção completa e envolvimento ganglionar (na dosagem presente na Tabela II), tendo sido alvo de recente aprovação europeia em 2018.^{6,31-33}

Foram os ótimos resultados dos estudos no âmbito do tratamento do melanoma irresssecável que levaram ao início dos estudos que incluem o nivolumab como terapêutica adjuvante, nomeadamente o CheckMate-238. Este estudo randomizado de fase III, duplamente cego,

comparou o nivolumab 3mg/kg (a cada 3 semanas, por 4 ciclos) ao ipilimumab 10mg/kg (a cada 3 semanas, por 4 ciclos, e depois durante mais 12 semanas), em melanomas completamente ressecados de estágio IIIB/C ou IV (de acordo com a AJCC) e/ou com linfadenectomia total, tendo o tratamento sido administrado durante o período máximo de 1 ano ou até à recorrência da doença, desistência ou relato de efeitos adversos graves. Neste estudo, os doentes foram ainda randomizados tendo em conta o *status* do PD-L1 (negativo/intermédio vs. positivo).³²

Os resultados (Tabela III) demonstraram uma taxa de sobrevivência livre de recorrência aos 12 meses de 70,5% no grupo do nivolumab, quando comparado com os 60,8% no grupo do ipilimumab; aos 18 meses as taxas correspondentes foram de 66,4% vs. 52,7%. Os efeitos adversos de grau 3-4, passíveis de serem atribuídos ao nivolumab, foram relatados em 14,4% dos doentes tratados com o fármaco, o que é substancialmente menor que os 45,9% do grupo do ipilimumab e que levou à desistência de 42,6% dos doentes neste grupo, quando comparados com 9,7% de abandonos no grupo do nivolumab. Estes efeitos adversos levaram à ocorrência de 0,4% de mortes no grupo tratado com ipilimumab (HR de 0,65; com $p < 0,0001$) devido a efeitos tóxicos (aplasia medular e colite), enquanto que não se registaram mortes no grupo tratado com nivolumab.³²

A análise de subgrupos avaliou a expressão de PD-L1 e o estágio da doença, tentando prever se estes parâmetros influenciavam a eficácia dos fármacos avaliados. Os resultados demonstraram que os doentes com expressão de PD-L1 $>5\%$ obtiveram taxas de sobrevivência livre de recorrência aos 12 meses de 81,9% no grupo do nivolumab e 73,8% no grupo do ipilimumab; quando o PD-L1 tinha expressão $<5\%$ a taxa de sobrevivência livre de recorrência aos 12 meses era de 64,3% vs. 53,7%, valores significativamente inferiores aos observados quando a expressão do recetor é superior. Em relação ao estágio da doença, observou-se que os doentes com estádios IIIB/C apresentaram a taxa de sobrevivência livre de recorrência aos 12 meses de 72,3% no grupo do nivolumab e 61,6% no do ipilimumab, com mortes ou recorrência em 32,7% vs. 44,5% (HR de 0,65); por outro lado, os doentes com estágio IV tiveram taxas de sobrevivência livre de recorrência de 63% se tratados com nivolumab e 57,5% se tratados com ipilimumab, com mortes ou recorrência em 40,2% vs. 49,4% (HR de 0,70). Deve ser ainda feito um pequeno apontamento relativamente à presença ou não de mutação na proteína BRAF. De facto, concluiu-se que a eficácia do nivolumab é independente da mutação BRAF, tendo sido claramente provado ser mais vantajosa a utilização deste fármaco em detrimento do ipilimumab, que em nenhum dos casos (com ou sem mutação) demonstrou vantagem. Importante ressaltar, no entanto, que embora independente do *status* da mutação, existiu ligeira vantagem quando a mutação BRAF está

ausente (HR de 0,58 na ausência de mutação vs. HR de 0,72 na presença de mutação), embora não seja estatisticamente significativa.³²

No que diz respeito à metastização, a sobrevivência livre de metástases à distância foi maior no grupo do nivolumab, com apenas 25,2% de eventos registrados neste grupo, quando comparados com 31,4% do grupo do ipilimumab (HR de 0,73).³²

Neste estudo, os doentes incluídos tinham sido sujeitos a linfadenectomia completa, mas os resultados publicados recentemente referente ao estudo de Faries *et al.*, sugerem que os doentes com melanoma em estágio III com doença ganglionar microscópica podem não necessitar mais de realizar esse procedimento, após uma biópsia positiva do gânglio sentinela, o que pode alterar a aplicabilidade dos resultados do estudo CheckMate-238 para o futuro.³⁴

Tabela III – Estudos com inibidores anti-PD-1 para a terapêutica adjuvante do melanoma cutâneo ressecado. Eggermont *et al.*⁷, Weber *et al.*³² e Grossman *et al.*³⁵

Referência e estudo	População do estudo	Braços de tratamento	Endpoints
Weber <i>et al.</i>, 2017 – CheckMate-238³²	Melanoma cutâneo estágio IIIB/C ou IV	Nivolumab vs. Ipilimumab	-HR SLR: 0,65 (IIIB/C); 0,70 (IV) -SLR 1A: 70,5% vs. 60,8% -SLR 1,5A: 66,4% vs. 52,7% -SLR 1A IIIB/C: 72,3% vs. 61,6% -SLR 1A IV: 63% vs. 57,5% -SLMD (eventos observados): 25,2% vs. 31,4% -EA: 14,4% vs. 45,9% -Mortes por EA: 0% vs. 0,4%
Eggermont <i>et al.</i>, 2018 – EORTC 1325⁷	Melanoma cutâneo estágio IIIA (>1mm)/B/C	Pembrolizumab vs. Placebo	-SLR 1A: 75,4% vs. 61% -SLR 1,5A: 71,4% vs. 53,2% -SLR PD-L1 +: 77,1% vs. 62,6% -EA (grau 3-5): 14,7% vs. 3,4%
Grossman <i>et al.</i> – SWOG S1404³⁵	Melanoma cutâneo estágio IIIA (N2), IIIB/C ou IV	Pembrolizumab vs. IFN- α alta dose	Ainda não são conhecidos resultados

SG=sobrevivência global, SLR=sobrevivência livre de recorrência, SLMD=sobrevivência livre de metástases à distância, HR=*hazard ratio*, EA=eventos adversos

Gibney *et al.* desenvolveu um estudo de fase I que investigou a eficácia da associação do nivolumab com uma vacina multipeptídica [associação de gp100 (glicoproteína 100), MART-1 (*Melanoma antigen recognized by T cells 1*), NY-ESO-1 (peptídeo imunogénico derivado do antígeno do carcinoma do testículo; presente em muitos melanomas de mau prognóstico) com Montanide ISA 51 VG] em 33 doentes com melanoma ressecado em estágio IIIC/IV. O tratamento incluiu 12 semanas de indução com nivolumab (1mg/kg, 3mg/kg ou 10mg/kg) associado à vacina, administrada a cada 2 semanas, seguida de manutenção apenas com nivolumab a cada 12 semanas. Os resultados demonstraram uma taxa de recidiva relativamente baixa (30%), durante o seguimento de 32,1 meses, com uma média de sobrevivência livre de recorrência de cerca de 47,1 meses. A sobrevivência global aos 12 e aos 24 meses foi de cerca de 87% e 82% respetivamente. A maioria dos efeitos adversos observados (>40%) foram devido à administração da vacina, com reações locais de grau 1 a ocorrerem em grande parte dos doentes, associadas às reações comuns do nivolumab (fadiga, exantema máculo-papuloso, prurido, náuseas e artralguas). Reações de grau 3 ocorreram em apenas 12% dos doentes.⁶

Embora ainda ocorram, os efeitos adversos surgem com menos frequência no nivolumab do que no ipilimumab, embora com toxicidade comparável. Estes efeitos são essencialmente de natureza autoimune e incluem diarreia, colite, hepatite, nefrite, endocrinopatias, exantemas máculo-papulosos, prurido e fadiga. No que concerne à qualidade de vida, o nivolumab (assim como o ipilimumab) não apresentou impacto significativo.³²

3.2.1.4 Nivolumab + ipilimumab – anticorpo anti-PD1+anticorpo anti-CTL4

No ano de 2016 a FDA e a EMA aprovaram a combinação de nivolumab e ipilimumab para o tratamento do melanoma avançado irresssecável, independentemente do estado mutacional de gene BRAF, nas doses de 1mg/kg + 3mg/kg.^{29,30}

Foram os resultados promissores desta combinação farmacológica no tratamento do melanoma irresssecável que deram início aos primeiros estudos de fase I e fase II da combinação do nivolumab e ipilimumab na terapêutica adjuvante do melanoma avançado ressecado de estágio III/IV, sendo que ainda não conhecidos resultados dos mesmos.³⁶⁻³⁸

Um desses estudos está a ser desenvolvido por Constantinou *et al.* – Estudo BrUOG – com início em 2016, e compara o nivolumab (3mg/kg a cada 2 semanas, durante 6 meses) com ipilimumab (1mg/kg a cada 6 semanas, durante 6 meses), em doentes com melanoma ressecado de estágio IIC, III e IV com alto risco de recorrência. O *endpoint* primário é averiguar a toxicidade da combinação do ipilimumab adjuvante e nivolumab e secundariamente

pretende-se determinar a sobrevivência livre de recorrência e a sobrevivência global. Os resultados preliminares são esperados em 2021.³⁶

Outro estudo a ser desenvolvido por Blank *et al.* – OpACIN – com início em 2015 engloba doentes com melanomas ressecados do estágio III e que não tenham sido sujeitos a imunoterapia prévia. Estes serão tratados com 12 semanas de terapia combinada de ipilimumab e nivolumab em pós cirurgia de ressecção, ou 6 semanas de pré-cirurgia (neste caso trata-se de um tratamento neoadjuvante) e 6 semanas de pós-cirurgia. É um estudo com 2 braços de tratamento e que irá determinar a segurança, fiabilidade e a capacidade de ativação imunitária quer em terapêutica neoadjuvante quer em adjuvante. Pretende ainda determinar a sobrevivência livre de recorrência e os efeitos adversos em cada uma das situações. Os resultados eram esperados em abril de 2018, embora à data de conclusão desta revisão não fossem ainda conhecidos.³⁸

Entre outros, é importante ainda ressaltar o estudo que está a ser desenvolvido por Neyns *et al.* – Estudo IpNiv – com início em 2016 e que irá comparar o efeito do ipilimumab em conjunto com o nivolumab, ambos de baixa dose, nas células T dos doentes com melanoma ressecado de estágio IIIB/C ou IV. Como *outcomes* primários irão ser investigados os efeitos adversos relacionados com o tratamento, de modo a avaliar a segurança desta combinação. Os resultados preliminares serão conhecidos em 2019.³⁷

3.2.1.5 Pembrolizumab – anticorpo anti-PD-1

O pembrolizumab foi aprovado em 2014 pela FDA e em 2016 pela EMA para a terapêutica de melanomas metastáticos irresssecáveis nos EUA e na Europa na dose de 2mg/kg, não estando ainda aceite para a terapêutica adjuvante de melanomas ressecados de estágio III/IV por nenhuma das entidades.³⁹

Foram os resultados auspiciosos no tratamento do melanoma irresssecável que motivaram a investigação do pembrolizumab como terapêutica adjuvante do melanoma ressecável, através do estudo de fase III EORTC1325/KEYNOTE-054. Baseando-se nos resultados que demonstravam benefício significativo do pembrolizumab na sobrevivência livre de recorrência, em junho de 2018, a FDA aceitou para revisão o pedido de Licença Biológica suplementar da Merck Sharp & Dohme (sBLA da MSD) para KEYTRUDA® (pembrolizumab), como terapia adjuvante no tratamento de doentes com melanoma ressecado de estágio III e estabeleceu uma Lei de Taxa de Usuário de Prescrição de Medicamentos (PDUFA), ou ação de destino, a fevereiro de 2019.⁴⁰

Este estudo de fase III – EORTC1325/KEYNOTE-054 (Tabela III) –, com início em 2015, averigua o papel do pembrolizumab como terapia adjuvante em melanomas ressecados de estágio III, quando comparado com um grupo placebo. Os doentes foram separados em 2 grupos, tendo recebido 200mg de pembrolizumab ou placebo, por via endovenosa, durante cerca de 1 ano (18 doses), ou até haver recorrência da doença ou efeitos tóxicos inaceitáveis.⁷

Conhecem-se desde já os resultados para os *endpoints* primários. Foi demonstrado que a taxa de sobrevivência livre de recorrência aos 12 meses foi de 75,4% no grupo do pembrolizumab e 61% no grupo de controlo, com um tempo livre de recorrência significativamente superior no grupo do pembrolizumab (HR de 0,57; com $p < 0,0001$). Aos 18 meses, as taxas de sobrevivência livre de recorrência foram de 71,4% no grupo de estudo e 53,2% no grupo de controlo. Cerca de 15,2% dos doentes no grupo do pembrolizumab desenvolveu metástases à distância, associadas ou não a recorrências loco regionais, comparando com os 27,3% do grupo placebo. Aos 18 meses, considerando as metástases à distância como o primeiro local de recorrência, verificaram-se taxas de 16,7% no grupo do pembrolizumab e 29,7% no grupo placebo, com HR de 0,53.⁷

A avaliação de subgrupos que teve em conta, entre outros parâmetros, a expressão de PD-L1, demonstrou que a taxa de sobrevivência livre de recorrência aos 12 meses foi de 77,1% para o grupo de pembrolizumab e 62,6% no grupo do placebo, com HR de 0,54 quando há positividade de PD-L1 nos tumores, com resultados similares nos tumores negativos para PD-L1. O risco de recorrência ou morte na população total foi 43% menor no grupo de estudo que no grupo de controlo e no caso de PD-L1 positivo, o risco foi 46% inferior. Observaram-se resultados similares nos estádios IIIA/B/C com uma taxa de sobrevivência livre de recorrência aos 12 meses nos doentes com estágio IIIB/C de 72,2%. Ao contrário do que se verificou com outras terapêuticas, no caso do pembrolizumab, embora se observem melhorias nos melanomas ulcerados quando comparados com os não ulcerados, esses resultados não são estatisticamente significativos (HR de 0,52 vs. HR de 0,69).⁷

Em relação aos efeitos adversos observados, sem especificação do grau, ocorreram cerca de 77,8% no grupo do pembrolizumab e 66,1% no grupo de controlo. As reações de grau 3-5 surgiram em cerca de 14,7% dos doentes com pembrolizumab e 3,4% no placebo. Observou-se uma morte no grupo de estudo devido a miosite.⁷

Os resultados finais relativos aos *endpoints* secundários – sobrevivência livre de metástases à distância e sobrevivência global – irão ser conhecidos mais tarde, visto que o estudo irá prosseguir, estando planeado o conhecimento dos resultados finais em 2023.⁷

Outro grande estudo de fase III – SWOG S1404 – irá comparar o IFN- α (alta dose) com o pembrolizumab em termos de eficácia, na terapêutica adjuvante (Tabela III), mas só em junho de 2020 teremos acesso aos resultados preliminares. Para já, conhece-se o protocolo do estudo, que irá incluir doentes com melanoma cutâneo ressecado nos estádios IIIA/B/C e IV, distribuídos por 2 braços de tratamento e estratificados por estágio e *status* do PD-L1. Um grupo será tratado com IFN- α na dose de 20 MU/m²/dia durante 1-5 semanas, seguido por IFN- α na dose de 10 MU/m²/dia nas semanas 5-52; outro grupo será sujeito a pembrolizumab na dose de 200mg por dia, a cada 3 semanas durante 52 semanas. Será medida a eficácia em termos da sobrevivência global e na sobrevivência livre de recorrência. Este estudo virá adicionar novos conhecimentos no panorama da terapêutica adjuvante.³⁵

3.2.2 Terapias dirigidas

As mutações do BRAF estão associadas à exposição solar intermitente e estão presentes em cerca de 50% dos melanomas. Esta cinase desempenha um papel importante na proliferação celular, através da ativação da via MAPK. A inibição do BRAF com fármacos alvo-dirigidos em contexto adjuvante, como é o caso do vemurafenib ou do dabrafenib, está atualmente a ser objeto de estudos. Estes inibidores são eficazes em melanomas em estágio III irresssecáveis ou em estágio IV, positivos para a mutação V600 em BRAF, embora a maioria dos doentes desenvolva resistência numa média de 6-8 meses e tenham progressão da doença. Estas resistências são parcialmente explicadas pela reativação do BRAF ou mutações MEK (*mitogen-activated protein kinase kinase*; pertencente à via MAPK), o que significa que combinando um inibidor BRAF – vemurafenib ou dabrafenib – com um inibidor da MEK – cobimetinib ou trametinib – prolonga-se o tempo médio de sobrevivência livre de progressão.⁴¹

A maioria dos efeitos adversos de ambos os inibidores são artralgias, fadiga, alopecia, náusea e diarreia, exantema máculo-papuloso, fotossensibilidade, hiperqueratose.⁴¹

3.2.2.1 *Dabrafenib + trametinib – inibidor da BRAF + inibidor da MEK*

A combinação de dabrafenib e trametinib está já aprovada pela FDA (2014) e EMA (desde 2015) para o tratamento do melanoma metastático ou irresssecável, com positividade para as mutações BRAF V600E e V600K. Foram recentemente (abril de 2018) aprovados pela FDA nos EUA, em combinação, como terapêutica adjuvante do melanoma cutâneo ressecado, de estágio III, com mutações BRAF V600E e V600K (Tabela IV), tendo aprovação europeia desde agosto de 2018.^{39,42}

Foram os resultados observados na terapêutica do melanoma irressecável que levaram ao desenvolvimento do estudo que averiguou a eficácia desta combinação farmacológica na terapêutica adjuvante do melanoma ressecado avançado e que permitiu então a aprovação em 2018 pela FDA e EMA (Tabela IV).

Tabela IV – Doses aprovadas pela FDA das terapêuticas adjuvantes de terapias dirigidas para o melanoma cutâneo ressecado. FDA 2018^{43,44}

Fármaco	Dose
Dabrafenib + Trametinib	150mg de dabrafenib <i>p.o.</i> , 2 vezes por dia + 2mg de trametinib <i>p.o.</i> , 1 vez por dia até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável, no máximo durante 1 ano.

Esta aprovação teve por base um RCT de fase III, duplamente cego – COMBI-AD – que comparou a associação de dabrafenib e trametinib com um grupo placebo, de modo a estudar a eficácia na terapêutica adjuvante do melanoma (Tabela V). Este estudo randomizou doentes com melanoma em estágio III (IIIA>1mm, IIIB/C), completamente ressecado, sujeitos a linfadenectomia total, com mutações BRAF V600E e V600K. Foram então alocados para um de dois grupos, tendo um grupo de estudo recebido tratamento com dabrafenib (150mg, 2 vezes por dia) associado ao trametinib (2mg, 1 vez por dia) e outro grupo recebeu um tratamento placebo. Ambos os tratamentos foram aplicados durante 1 ano, na ausência de recorrência, efeitos adversos tóxicos inaceitáveis, desistências ou morte, com um período médio de seguimento de 2,8 anos.⁴¹

Em termos de resultados é de referir recorrência em 37% dos doentes do grupo de estudo e 57% no grupo de controlo. As taxas de sobrevivência livre de recorrência foram de 88% no 1º ano, 67% aos 2 anos e 58% aos 3 anos no grupo de estudo, comparativamente a 56%, 44% e 39% no grupo de controlo (HR de 0,47; $p<0,001$). A sobrevivência global estimada foi de 97% no 1º ano, 91% aos 2 anos e 86% aos 3 anos no grupo de estudo, quando comparada com taxas de 94%, 83% e 77%, respetivamente, no grupo placebo (HR de 0,57; $p=0,0006$). Registou-se 14% de mortes associadas ao grupo de estudo e 22% no grupo de controlo, sendo a principal causa de morte o melanoma. Poucos doentes tiveram metástases à distância ou morreram no grupo de estudo quando comparados com o grupo de placebo (25% vs. 35%, com HR de 0,51; $p<0,001$). A sobrevivência livre de metástases à distância foi de 91%, 78% e 71% (no 1º, 2º e 3 ano respetivamente) no grupo de estudo quando comparada com 70%, 60% e 57% no grupo placebo.⁴¹

Em relação aos efeitos adversos, em cerca de 36% dos doentes do grupo da terapia combinada foram observados efeitos adversos graves, quando comparado com 10% do grupo de placebo, tendo ocorrido uma reação fatal – pneumonia – no grupo de estudo e um novo melanoma primário em 3% dos doentes (2% no grupo do placebo).⁴¹

Tabela V – Estudos com inibidor da BRAF e inibidores da MEK para a terapêutica adjuvante do melanoma cutâneo ressecado. Long *et al.*⁴¹ e Maio *et al.*⁴⁵

Referência e estudo	População do estudo	Braços de tratamento	Endpoints
Long <i>et al.</i>, 2017 – COMBI-AD⁴¹	Melanoma cutâneo estágio IIIA (>1mm)/IIIB/C	Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo	-SLR 1A: 88% vs. 66% -SLR 2A: 67% vs. 44% -SLR 3A: 58% vs. 39% -SLMD 1A: 91% vs. 70% -SLMD 2A: 78% vs. 60% -SLMD 3A: 71% vs. 57% -SG 1A: 97% vs. 94% -SG 2A: 91% vs. 83% -SG 3A: 86% vs. 77%
Maio <i>et al.</i>, 2018 – BRIM8⁴⁵	Melanoma cutâneo estágio IIC, IIIA/B/C	Vemurafenib vs. Placebo	-SLR coorte 1: ? vs. 36,9% -SLR coorte 2: 23,1M vs. 15,4M -SLMD coorte 2: 37,2M vs. 30,7M -SG coorte 1: 93,4% vs. 86,8% -SG coorte 2: 83,7% vs. 85,4% -EA (grau 3-4): 57% vs. 15%

SG=sobrevivência global, SLR=sobrevivência livre de recorrência, SLMD=sobrevivência livre de metástases à distância, HR=*hazard ratio*, EA=eventos adversos

Em 2017 um estudo testou o efeito na sobrevivência livre de recorrência aos 2 anos com a administração adjuvante de dabrafenib durante 4 meses em doentes com melanoma ressecado em estágio IIIC, com mutação BRAF. Neste estudo, partiu-se do princípio que os 4 meses providenciariam morte celular máxima suficiente para melhorar a sobrevivência livre de recorrência, e que uma maior duração do tratamento poderia estar associada a um aumento da toxicidade, custo, resistência, não tendo mais efeitos “anti-melanoma”.⁴⁶

Os doentes foram avaliados no início no estudo e depois no final dos ciclos 2, 4 e 6. Foram depois avaliados a cada 3 meses até aos 2 anos ou até surgimento de recorrência da doença.

Para além disso, ainda foram colhidas amostras sanguíneas para a avaliação do DNA livre circulante (cfDNA, do inglês *circulating free deoxyribonucleic acid*).⁴⁶

A sobrevivência livre de recorrência aos 2 anos foi de 28,6% e a sobrevivência global foi 78%. Em 8/15 doentes com recorrência da doença, o cfDNA derivado do tumor foi detetado em simultâneo com os meios imagiológicos, o que resulta numa sensibilidade de 53% do cfDNA, demonstrando também que este marcador não apresenta qualquer vantagem quando comparado, por exemplo, com a tomografia computadorizada. Por outro lado, 7 doentes tiveram recorrência detetada por imagiologia enquanto que o cfDNA se apresentava negativo, o que se traduz por falsos negativos. Os 5 doentes que não apresentaram recorrência da doença também nunca tiveram positividade para o cfDNA, exprimindo-se este resultado numa especificidade de 100%. Foram relatados efeitos adversos de grau 3 em 57% dos doentes.⁴⁶

3.2.2.2 Vemurafenib – inibidor da BRAF

O vemurafenib, um inibidor BRAF, foi aprovado pela FDA para o tratamento de melanoma metastático irresssecável com mutações BRAF V600E, não estando, no entanto, aprovado para o tratamento do melanoma completamente ressecado com alto risco de recorrência.⁴⁷

Face ao sucesso da sua aplicação no melanoma metastático, foi desenvolvido um estudo que visava averiguar a eficácia do vemurafenib na terapêutica adjuvante do melanoma ressecado – BRIM8.⁴⁵

O BRIM8 é um RCT de fase III, duplamente cego, que englobou doentes de alto risco de recorrência, com melanoma cutâneo de estágio IIC, IIIA/B/C, com positividade para a mutação BRAF V600, após resseção completa do tumor. Dentro do grupo de estudo – vemurafenib – e o grupo de controlo – placebo – foram feitos coortes: o coorte 1 englobou doentes nos estádios IIC, IIIA (≥ 1 metástases ganglionares com >1 mm de diâmetro) e IIIB e o coorte 2 incluiu doentes no estágio IIIC. O grupo de estudo recebeu vemurafenib em comprimidos, para toma oral, na dose de 960mg, 2 vezes por dia e o grupo de controlo recebeu um tratamento placebo. Ambos os tratamentos decorreram no período de 52 semanas.⁴⁵

Aquando da recolha dos dados apresentados (Tabela V), o período médio de *cutoff* no grupo de coorte 1 foi de 30,8 meses e no grupo de corte 2 foi 33,5 meses. A esta data, no coorte 2, a sobrevivência média livre de recorrência foi de 23,1 meses no grupo do vemurafenib, quando comparada com 15,4 meses no grupo placebo (HR 0,80; $p=0,026$). A sobrevivência livre de recorrência no 1º ano foi de 78,9% no grupo de estudo e 58% no grupo de controlo; aos 2 anos, foi de 46,3% e 47,5% respetivamente. Devido à análise do coorte 2 ter sido

anterior à do coorte 1 e porque o *endpoint* primário não foi atingido no coorte 2 (IIIC), a análise do coorte 1 não pode ser vista como significativa (os valores p são cedidos apenas para intuítos descritivos). O período médio livre de recorrência no coorte 1 não foi passível de ser calculado no grupo do vemurafenib, tendo sido de 36,9 meses no grupo placebo (HR de 0,54; $p=0,0010$).⁴⁵

A sobrevivência livre de metástases à distância foi no coorte 2 de 37,2 meses e 30,7 meses no grupo placebo (HR de 0,91; $p=0,68$); no coorte 1 não foi atingida em nenhum dos grupos. A sobrevivência global aos 2 anos foi no coorte 1 de 93,4% no grupo de estudo comparativamente a 86,8% no grupo de controlo; no coorte 2, foi de 83,7% vs. 85,4% respetivamente.⁴⁵

Os eventos adversos de grau 3-4 ocorreram em 57% dos doentes no grupo do vemurafenib e 15% no grupo de placebo. Embora tenha ocorrido uma morte no grupo de vemurafenib, essa não se deveu ao fármaco em estudo.⁴⁵

3.3 Investigação de outras terapêuticas adjuvantes

3.3.1 Bioquimioterapia/quimioterapia adjuvante

Estudos de fase III investigaram regimes com bioquimioterapia como terapia adjuvante no melanoma ressecado com alto risco de recorrência. O estudo SWOG S0008 comparou um regime de bioquimioterapia de 9 semanas, que consistiu em 3 ciclos com cisplatina, vimblastina, dacarbazina e baixas doses de interleucina-2 e IFN- α , comparando com 52 semanas de IFN de alta dose. Após um seguimento de 7 anos, demonstrou-se um benefício na sobrevivência livre de recorrência com 4 anos de sobrevivência média no 1º grupo quando comparado com 1,9 anos no 2º grupo. No entanto, não ficou demonstrado benefício na sobrevivência global. A bioquimioterapia teve ainda maior quantidade de efeitos adversos que o grupo que foi apenas tratado com IFN de alta dose. Um elevado número de estudos investigou os potenciais benefícios da QT no panorama da terapêutica adjuvante, mas não foi possível demonstrar nenhum benefício significativo na sobrevivência livre de recorrência ou na sobrevivência global, quer seja com a QT em monoterapia ou em combinação com outros agentes.⁴⁸

3.3.2 Imunoterapia adjuvante com vacinas

Dentro dos estudos que testaram a eficácia das vacinas no panorama da terapia adjuvante podemos nomear o estudo DERMA, um estudo de fase III, duplamente cego, randomizado e controlado, que testou a aplicação da proteína *Melanoma-associated antigen 3* (MAGE-A3).

Este antígeno faz parte de uma subfamília de antígenos tumorais, expressos em diversos carcinomas, nomeadamente o melanoma, e está associado a pior prognóstico.⁴⁹

O estudo foi realizado em doentes com melanoma de estágio IIIB ou IIIC e tinha dois grupos de estudo: um no qual os doentes recebiam cerca de 13 injeções intramusculares com o MAGE-A3 recombinado com o imunoestimulante AS15, e outro grupo placebo. Realizaram-se 5 injeções com um intervalo de 3 semanas, seguidas de 8 doses com um intervalo de 12 semanas. Com um seguimento médio de 28 meses, o período livre de recorrência foi de 11 meses no grupo de estudo, quando comparado com 11,2 meses no grupo placebo (HR de 1,01; $p=0,86$). Este estudo teve nos primeiros 31 dias de tratamento efeitos adversos de grau 3 ou superior (14% no grupo de estudo vs. 12% no grupo placebo), sendo o efeito mais comum o surgimento de neoplasias, complicações no local da administração e infeções. Face aos resultados obtidos e à falha deste estudo quanto aos resultados da taxa de sobrevivência livre de recorrência significativa, o desenvolvimento da MAGE-A3 como imunoterapia para o melanoma deixou de ser estudada, e até à data não existem estudos que comprovem o benefício da utilização de vacinas como terapia adjuvante.⁴⁹

Um pequeno estudo testou a aplicação de uma vacina adjuvante constituída pelo NY-ESO, (um antígeno relacionado com neoplasia do testículo e que é também um antígeno muito imunogénico do melanoma) em doentes com melanoma em estágio III, tendo sido comparados com doentes de uma base de dados institucional prospetiva que não receberam qualquer tipo de terapêutica adjuvante. Os resultados demonstraram que o grupo que recebeu a vacina apresentou um decréscimo do risco de recorrência (HR de 0,56; $p<0,01$) e morte (HR de 0,51; $p=0,01$), com uma sobrevivência média livre de recorrência de cerca de 45 meses, quando comparados com os 22 meses do grupo que não teve terapêutica. Este estudo vem assim apoiar a continuação da investigação do antígeno NY-ESO-1 como terapêutica adjuvante de doentes com melanoma.⁵⁰

Outro estudo testou a eficácia da vacina do melanoma, devido à associação da mesma com a expressão do antígeno leucocitário humano (do inglês *human leukocyte antigen* - HLA) classe I. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência livre de recorrência ou na sobrevivência global. No entanto, na população serotipada com HLA-A2 e/ou HLA-Cw3 verificou-se uma melhoria na sobrevivência livre de recorrência aos 10 anos com 66% vs. 54% (para um $p=0,02$) e na sobrevivência global com 75% vs. 63% aos 10 anos (HR de 0,62; $p=0,01$). Pelo contrário, noutros subtipos de HLA a sobrevivência livre de recorrência aos 10 anos foi de 54% no grupo de estudo vs. 57% no grupo de placebo, e a sobrevivência global aos 10 anos foi de 67% no grupo de estudo vs. 75% do grupo placebo.

Estes resultados demonstram que em estudos posteriores com vacinas, deve ser considerada esta interação entre o tipo de HLA e o melanoma, especificamente entre os subtipos HLA-A2 e HLA-Cw3 que demonstraram os melhores resultados.⁵¹

3.3.3 Terapia adjuvante anti-angiogénica com bevacizumab

Um estudo de fase III – AVAST-M – investigou o bevacizumab em comparação com a observação, como terapia adjuvante em doentes com melanoma ressecado nos estádios IIB, IIC e IIIA-C. Os doentes foram randomizados para dois grupos – bevacizumab vs. observação. No seguimento aos 6,4 anos, cerca de 38% dos doentes tinham falecido, com cerca de 38% a pertencerem ao grupo do bevacizumab e 39% do grupo de observação. Cerca de 53% apresentaram recorrência do melanoma (50% no grupo bevacizumab vs. 55% no grupo de observação). Não se observou diferença significativa na sobrevivência global entre os 2 grupos de estudo (HR de 0,98 para o bevacizumab, para $p=0,78$), com uma taxa de sobrevivência global aos 5 anos de 64% em ambos os grupos. A taxa aos 5 anos de sobrevivência livre de metástases à distância foi de 58% no grupo do bevacizumab vs. 54% no grupo de observação, sem diferença estatisticamente significativa (HR=0,91 para $p=0,25$). Os doentes do grupo de estudo obtiveram uma taxa de sobrevivência livre de recorrência aos 5 anos de 51%, superior aos 45% do grupo de controlo, com um intervalo médio de 63 meses quando comparados com os 37 meses do grupo de controlo.⁵²

Após 25 meses de seguimento, não se observaram diferenças significativas na sobrevivência global ou na sobrevivência livre de metástases à distância, mas foi observada uma ligeira melhoria na sobrevivência livre de recorrência a favorecer o bevacizumab, com HR de 0,83 para $p=0,03$. Conclui-se com estes resultados que o bevacizumab não deve ser recomendado como terapia adjuvante do melanoma após ressecção.⁵³

3.3.4 Radioterapia adjuvante

A radioterapia raramente está indicada no tratamento do melanoma cutâneo primário, havendo, no entanto, evidência que demonstrou benefício nos melanomas ressecados cirurgicamente, considerados de alto risco para recorrências locais ou regionais após o tratamento cirúrgico. Estudos que envolveram a radioterapia adjuvante demonstraram benefícios na redução do risco de recorrência local, sem haver, no entanto, melhorias significativas na sobrevivência livre de recorrência ou sobrevivência global.⁴

4 DISCUSSÃO

Tendo em conta os resultados que se observaram ao longo dos anos no tratamento de melanomas irresssecáveis ou metastáticos, tornava-se essencial desenvolver terapêuticas que pudessem ser aplicadas nos doentes com alto risco de recorrência regional ou à distância, após cirurgia de ressecção tumoral completa, para os quais apenas o IFN se propunha como terapêutica adjuvante exequível, não isenta de efeitos secundários.

Face a esta necessidade, como foi descrito, vários estudos foram e estão a ser desenvolvidos (Fig. 2), envolvendo não só o IFN como outros fármacos, de modo a encontrar alternativas mais eficazes e mais seguras do que as que existem atualmente.

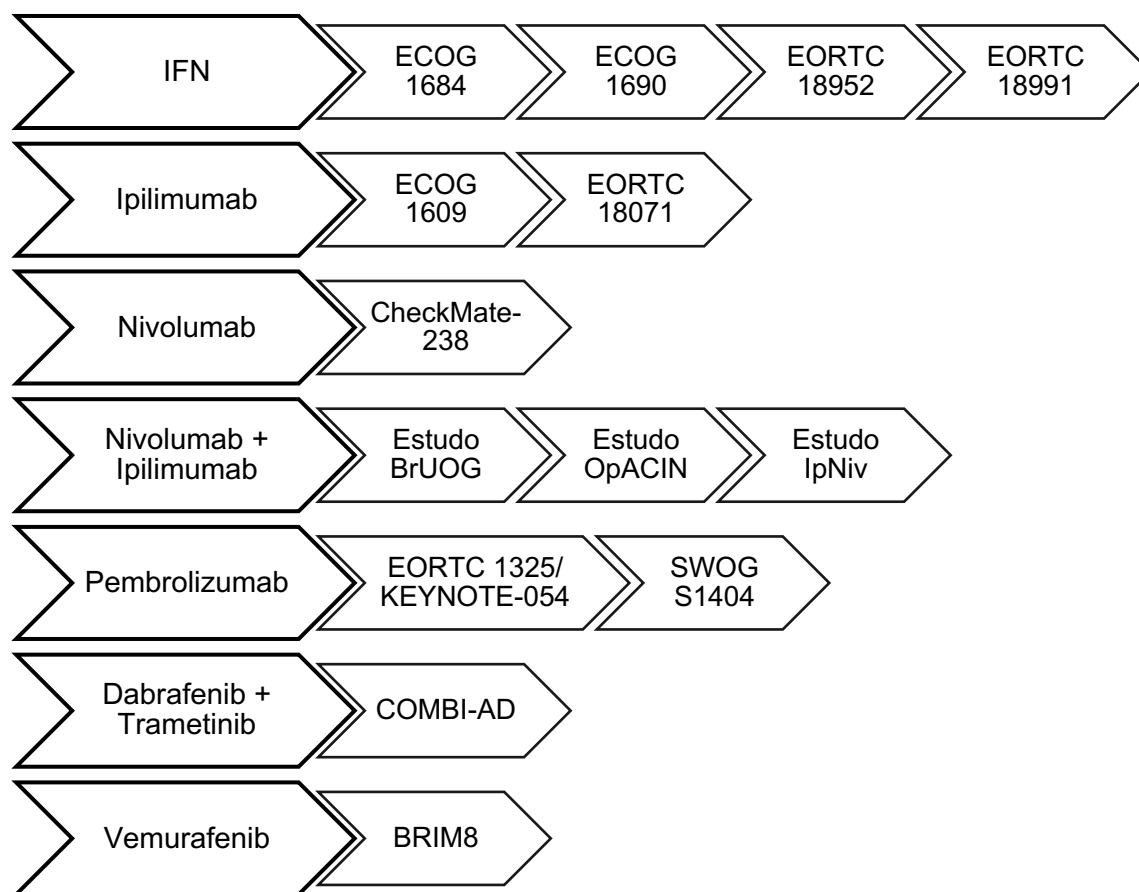


Figura 2 – Estudos associados às diversas terapêuticas adjuvantes aprovadas ou em investigação para o melanoma cutâneo ressecado com alto risco de recorrência.

Os vários estudos desenvolvidos e descritos anteriormente, permitiram a aprovação de vários fármacos como terapêutica adjuvante do melanoma ressecável, quer pela FDA quer pela EMA, devido aos seus benefícios em termos de sobrevivência e avaliação de risco benefício quando analisados os efeitos adversos (Tabela VI).

Tabela VI – Fármacos aprovados como terapêutica adjuvante do melanoma cutâneo ressecado.

Fármaco	Aprovação	Vantagens	Desvantagens
Interferão α de alta dose, ciclos curtos	1995 – FDA 2004 – EMA	-↑ SLR	-Toxicidade elevada -Sintomas depressivos -Várias vezes/semana
Interferão peguilado	2011 – FDA	-↑ SLR -↑ SG se ulcerado -1 vez semana	-Toxicidade elevada (> IFN não peguilado)
Ipilimumab	2013 – FDA	-↑ SLR (> se ulcerado) -↑ SLMD -↑ SG	-Toxicidade elevada que foi reduzida em 90% para valores basais ou toxicidade de grau 1 -Sem impacto na qualidade de vida
Nivolumab	2017 – FDA 2018 – EMA	-↑ SLR (> que ipilimumab) -↑ SLMD -Melhor se expressão de PD-L1 >5% e estádios IIIB/C	-Toxicidade moderada (< que ipilimumab)
Pembrolizumab	2018 – FDA (sBLA)	-↑ SLR -↑ SLMD -Melhor se expressão de PD-L1 >5% e estádios IIIB/C	-Toxicidade moderada (< que ipilimumab; semelhante a nivolumab)
Dabrafenib / Trametinib	2018 – FDA 2018 – EMA	-↑ SLR -↑ SLMD -↑ SG	-Toxicidade moderada (< que ipilimumab)

SG=sobrevivência global, SLR=sobrevivência livre de recorrência, SLMD=sobrevivência livre de metástases à distância.

Em relação ao interferão, é recomendada a utilização de cursos mais curtos e intensos, mais eficazes e não mais tóxicos que longos cursos de baixa dose desta terapia.⁹⁻¹¹ O IFN- α 2b peguilado, que permitia maior comodidade na administração (1 vez/semana), apresentou-se com resultados significativos em termos de sobrevivência livre de metástases e sobrevivência livre de recorrência, embora em termos de sobrevivência global não tivesse sido observado nenhum benefício adicional,^{9,14} trazendo mais vantagens na presença de tumores ulcerados e de espessura diminuída.^{8,14,17}

Em termos da utilização do ipilimumab, foi demonstrada a sua eficácia, quando utilizado em doses mais altas, na sobrevivência livre de recorrência e na sobrevivência livre de metástases à distância, e ao contrário do IFN, também na sobrevivência global. Doentes com estágio IIIC beneficiaram mais do que em estágio IIIA, sendo neste âmbito relevante referir que, por definição, estes doentes têm melanomas não ulcerados (e que por isso à partida não respondem tão eficazmente), o que pode também ter condicionado os resultados. Deve-se, no entanto, ter em atenção que este fármaco tem efeitos adversos de grau 3-4 (embora passíveis de ser geridos, com redução para toxicidade de grau 1) e por isso devemos evocar questões sobre o risco-benefício do mesmo, nomeadamente em doentes com estágio IIIA.⁸ O ipilimumab com doses de 10mg/kg apresenta mais efeitos adversos se comparado com a dose de 3mg/kg não tendo, no entanto, diferenças significativas na sobrevivência livre de recorrência.²⁷ A associação do ipilimumab com outros fármacos, nomeadamente com o anti-PD-1 nivolumab, levou a remissões duradouras em doentes com estágio IV de doença.⁸

O nivolumab, referido anteriormente como potencial associação com o ipilimumab, quando comparado com este fármaco, demonstra benefícios significativos em termos de sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência livre de metástases à distância, com menor taxa de efeitos adversos de grau 3-4, tendo melhores resultados se expressão de PD-L1 >5% ou o estágio de doença IIIB/C.³² Encontram-se deste modo em curso estudos que visam a comparação entre estes dois fármacos em termos de toxicidade, sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global, cujos resultados ainda não são conhecidos.³⁶⁻³⁸

O pembrolizumab, outro anticorpo anti-PD-1, foi mais um dos fármacos estudados como potencial terapia adjuvante do melanoma ressecado, tendo já sido aceite pela FDA o pedido de Licença Biológica suplementar da MSD.⁴⁰ Apresentou-se nos resultados preliminares do estudo em curso como estando associado a uma melhoria significativa da sobrevivência livre de recorrência aos 12 e aos 18 meses, tendo os melanomas com positividade para o recetor PD-L1 resultados ligeiramente superiores de sobrevivência livre de recorrência. Por outro lado, não se observam diferenças significativas entre melanomas ulcerados vs. não

ulcerados. Outros resultados como sobrevivência livre de metástases à distância e sobrevivência global só serão conhecidos mais tarde, mas espera-se que os resultados obtidos para a sobrevivência livre de recorrência se reflitam na sobrevivência global. Em termos de toxicidade, o pembrolizumab aparenta ser menos tóxico do que o ipilimumab e semelhante ao nivolumab.⁷

Dentro das possibilidades para o tratamento de doentes com melanoma de estágio III, poderá ser ponderada também a utilização da combinação de dabrafenib com trametinib, com a qual se verificaram melhores taxas de sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global associadas aos grupos de tratamento com esta associação (superiores aos observados nos estudos com IFN ou ipilimumab), em melanomas de estágio III com mutações BRAF V600E e V600K, independentemente da ulceração do tumor primário. No entanto, estes resultados estão associados a alta taxa de efeitos adversos graves observados.^{8,41}

Outras terapêuticas adjuvantes têm sido investigadas, nomeadamente a aplicação da bioquimioterapia, terapêutica com vacinas, terapêutica anti-angiogénica com bevacizumab e radioterapia. Relativamente à bioquimioterapia, não foi possível demonstrar a sua eficácia em termos de sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global, quer com QT isolada ou em combinação com outros agentes.⁴⁸ Em relação à aplicabilidade das vacinas, observa-se que a ação da proteína MAGE-A3, não teve benefícios significativos nem em termos de sobrevivência livre de recorrência nem na sobrevivência global.⁴⁹ O antigénio NY-ESO obteve algum benefício de sobrevivência livre de recorrência, sendo por isso uma boa possibilidade no futuro, requerendo para isso mais investigação.⁵⁰ Verifica-se também que deverá ser mais investigado o papel que o HLA tem a nível da terapêutica do melanoma, pois verificaram-se respostas superiores na presença de HLA-A2 e HLA-Cw3 com maiores taxas de sobrevivência global.⁵¹ O bevacizumab não apresentou diferenças significativas na sobrevivência global nem na sobrevivência livre de metástases à distância.⁵² Finalmente, em termos de radioterapia, apenas se verificou uma ligeira redução do risco global, sem impacto em termos de sobrevivência livre de recorrência ou sobrevivência global.⁴

Analisando o que foi referido, faz sentido questionar se face ao panorama atual e tendo em conta todos os fármacos que foram estudados como aplicáveis a doentes com melanoma ressecável, o IFN ainda é uma alternativa válida, considerando a sua toxicidade e benefício marginal. Dada a sua elevada toxicidade é essencial que os tratamentos que contemplam a utilização de IFN sejam aplicados a doentes em que se antecipe uma boa resposta, nomeadamente doentes com estágio IIB/III-N1 e com ulceração (no caso do IFN peguilado). Demonstrou-se até à data a existência de outros fármacos, como o ipilimumab ou o nivolumab

com melhores resultados em termos de sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global, e com menor taxa de efeitos adversos ou com efeitos adversos que podem ser geridos de modo a poderem ser tolerados (como foi no caso do ipilimumab). Assim sendo, poderá admitir-se que a curto prazo o tratamento padrão do melanoma ressecado deixe de ser o IFN.

Os anti-PD-1, como é o caso do dabrafenib e trametinib, quando em associação, demonstraram perfis de eficácia muito elevados, independentemente do estágio do tumor, o que deverá ser considerado uma vantagem. No entanto, verificou-se uma alta taxa de efeitos adversos graves, que no futuro necessitarão de ser geridos para aumentar a sua tolerabilidade e tornar esta associação farmacológica como possível terapêutica padrão do melanoma ressecado.

Os estudos que foram e estão a ser realizados contemplam na sua maioria doentes com melanoma com estágio a partir do III. Poder-se-á questionar se os resultados obtidos serão replicados em estádios mais precoces, como o IIB ou o IIC, que atualmente não são candidatos a terapêutica adjuvante.

5 CONCLUSÃO

Existe um elevado risco de recorrência em doentes com melanoma em estádios III e IV ressecados, sendo que a terapia adjuvante é desenvolvida com o objetivo de diminuir as recorrências e de prolongar a sobrevivência.

Num curto espaço de tempo, o panorama da terapia adjuvante para o melanoma mudou drasticamente. Atualmente, múltiplas hipóteses de tratamento estão disponíveis. Os resultados dos estudos que investigam a imunoterapia e as terapias dirigidas vieram revolucionar o manuseamento do tratamento adjuvante do melanoma.

No futuro, novos desafios que envolvam as decisões terapêuticas, devem ser encarados: a otimização da seleção de doentes através de biomarcadores preditivos e prognósticos e o manuseamento dos efeitos adversos, particularmente efeitos adversos tóxicos imunes são alguns dos desafios que se impõem. Estes estudos deverão incluir doentes nos estádios IIC de doença, uma vez que o perfil de risco de recorrência é semelhante aos que estão no estágio IIIB. As terapias dirigidas no panorama adjuvante abriram novos cenários terapêuticos, mas muitas questões permanecem, no entanto, por responder e que não foram esclarecidas nestes estudos recentes, tal como a clara seleção dos doentes que iriam beneficiar de terapêutica adjuvante ou se o uso destas terapêuticas no contexto adjuvante poderá condicionar a sua eficácia no caso de recorrência da doença durante ou após a fase de tratamento adjuvante.

Em conclusão, o renascimento terapêutico observado no melanoma metastático influenciou inevitavelmente o panorama da terapêutica adjuvante no melanoma ressecado de estágio III com alto risco de recorrência e talvez os estádios II mais avançados e estádios IV. Neste momento o pembrolizumab e o nivolumab surgem como agentes efetivos, assim como a combinação de dabrafenib com trametinib como uma opção adicional para os melanomas com mutação BRAF. Em países onde o acesso a estes fármacos é limitado, o IFN assume-se ainda como alternativa válida.

6 AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação de mestrado muito deve aos inúmeros apoios e incentivos, essenciais à sua concretização e aos quais demonstrarei sempre gratidão.

Ao Professor Doutor Ricardo Vieira, pela sua orientação, colaboração, transmissão de conhecimentos, críticas e apreciações, exigência e disponibilidade.

A todos os amigos, pela paciência que tiveram, pela compreensão, palavras de incentivo e reforço positivo que sempre estiveram na disponibilidade de dar.

Pelo apoio imprescindível que me deu, não só para a realização da tese, como para todo o curso de Medicina, dirijo um agradecimento especial ao Christophe, não só meu namorado mas também melhor amigo, por todas as palavras de incentivo, paciência, conselhos e críticas que em tudo me fizeram ser mais e melhor.

Por último, e demonstrando consciência da importância que têm na minha vida, remeto um agradecimento muito importante aos meus pais e irmão, por serem modelos de coragem, superação, bons exemplos de vida, de trabalho e dedicação e por todo o apoio incondicional e incentivo que sempre me deram.

A Coimbra.

Muito obrigada

Liliana Santa Cruz

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Direção Geral de Saúde. Plano Nacional de Saúde - Boletim Informativo Semanal. [Online].; 2017 [cited 2018 março. Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/boletim-informativo-semanal-do-plano-nacional-de-saude-.aspx>.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - update 2016. *Eur J Cancer*. 2016 agosto; 63: p. 201-217.
3. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 setembro; 26(5): p. 126-132.
4. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Carson WE, et al. Melanoma, Version 2.2016 - Clinical Practice Guidelines in Oncology -. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 abril; 14(4): p. 450-73.
5. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol*. 2018 agosto; 25(8): p. 2105-110.
6. Gibney GT, Kudchadkar RR, DeConti RC, Thebeau MS, Czupryn MP, Tetteh L, et al. Safety, Correlative Markers, and Clinical Results of Adjuvant Nivolumab in Combination with Vaccine in Resected High-Risk Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2015 fevereiro; 21(4): p. 712-20.
7. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 maio; 378: p. 1789-1801.
8. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 maio; 16: p. 522-530.
9. Di Trolio R, Simeone E, Di Lorenzo G, Buonerba C, Ascierto PA. The use of interferon in melanoma patients: a systematic review. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2015; 26: p. 203-12.

10. Eggermont AM, Suciú S, Rutkowski P, Kruit WH, Punt CJ, Dummer R, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIBell cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon- α -2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer*. 2016; 55: p. 111-21.
11. Mohr P, Hauschild A, Trefzer U, Enk A, Tilgen W, Loquai C, et al. Intermittent High-Dose Intravenous Interferon Alfa-2b for Adjuvant Treatment of Stage III Melanoma: Final Analysis of a Randomized Phase III Dermatologic Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol*. 2015 dezembro; 33(34): p. 4077-84.
12. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, Skarlos D, Polyzos A, Tsoutsos D, et al. Randomized Phase III Study of 1 Month Versus 1 Year of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b in Patients With Resected High-Risk Melanoma. *J Clin Oncol*. 2009 fevereiro; 27(6): p. 939-44.
13. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, Brandberg Y, Hernberg M, Nilsson B, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon α -2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011 fevereiro; 12: p. 144-52.
14. Eggermont AM, Suciú S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon α -2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008; 372(9633): p. 117-26.
15. Herndon TM, Demko SG, Jiang X, He K, Gootenberg JE, Cohen MH, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: Peginterferon- α -2b for the Adjuvant Treatment of Patients with Melanoma. *The Oncologist*. 2012 setembro; 17: p. 1323-28.
16. Eggermont AM, Suciú S, Testori A, Santinami M, Kruit WH, Marsden J, et al. Long-Term Results of the Randomized Phase III Trial EORTC 18991 of Adjuvant Therapy With Pegylated Interferon Alfa-2b Versus Observation in Resected Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 novembro; 30(31): p. 3810-8.
17. Eigentler TK, Gutzmer R, Hauschild A, Heinzerling L, Schadendorf D, Nashan D, et al. Adjuvant treatment with pegylated interferon α -2a versus low-dose interferon α -2a in patients with highrisk melanoma: a randomized phase III DeCOG trial. *Ann Oncol*. 2016 agosto; 27(8): p. 1625-32.

18. Eggermont AM, Bouwhuis MG, Kruit WH, Testori A, Hagen T, Yver A, et al. Serum concentrations of pegylated interferon a-2b in patients with resected stage III melanoma receiving adjuvant pegylated interferon a-2b in a randomized phase III trial (EORTC 18991). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 julho; 65: p. 671-7.
19. Grob JJ, Jouary T, Dreno B, Asselineau J, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36 months) versus low-dose interferon alfa-2b (18 months) in melanoma patients without macrometastatic nodes: An open-label, randomised, phase 3 European Association for Dermato-Oncology (EADO) study. *Eur J Cancer*. 2013; 49: p. 166-74.
20. McMasters KM, Edwards MJ, Ross MI, Reintgen DS, Martin RC, Urist MM, et al. Ulceration as a Predictive Marker for Response to Adjuvant Interferon Therapy in Melanoma. *Ann Surg*. 2010 setembro; 252(3): p. 52-9.
21. Eggermont AM, Suciú S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: Results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer*. 2012 novembro; 48: p. 218-25.
22. Heinze S, Egberts F, Rotzer S, Volkenandt M, Tilgen W, Linse R, et al. Depressive Mood Changes and Psychiatric Symptoms During 12-month Low-dose Interferon-a Treatment in Patients With Malignant Melanoma-Results From the Multicenter DeCOG Trial. *J Immunother*. 2010 janeiro; 33(1): p. 106-14.
23. Ziefle S, Egberts F, Heinze S, Volkenandt M, Schmid-Wendtner M, Tilgen W, et al. Health-related Quality of Life Before and During Adjuvant Interferon-a Treatment for Patients With Malignant Melanoma (DeCOG-Trial). *J Immunother*. 2011 maio; 34(4): p. 403-8.
24. Hauschild A, Weichenthal M, Rass K, Linse R, Berking C, Bottjer J, et al. Efficacy of Low-Dose Interferon a2a 18 Versus 60 Months of Treatment in Patients With Primary Melanoma of >1.5mm Tumor Thickness: Results of a Randomized Phase III DeCOG Trial. *J Clin Oncol*. 2010 fevereiro; 28(5): p. 841-6.
25. Hauschild A, Weichenthal M, Rass K, Linse R, Ulrich J, Stadler R, et al. Prospective Randomized Multicenter Adjuvant Dermatologic Cooperative Oncology Group Trial of Low-Dose Interferon Alfa-2b With or Without a Modified High-Dose Interferon Alfa-2b Induction Phase in Patients With Lymph Node–Negative Melanoma. *J Clin Oncol*. 2009 julho; 27(21): p. 3496-502.

26. Eggermont AM, Chiaro-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016 novembro; 375(19): p. 1845-1855.
27. US National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. Ipilimumab or High-Dose Interferon Alfa-2b in Treating Patients With High-Risk Stage III-IV Melanoma That Has Been Removed by Surgery. [Online].; 2018 [consultado 2018 julho]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01274338>.
28. Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V, Grob J, Dummer R, Wolchok JD, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 março; 18: p. 393-403.
29. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - ipilimumab. [Online].; 2015 [consultado 2018 julho]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125377s073lbl.pdf.
30. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - nivolumab. [Online].; 2018 [consultado 2018 agosto]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s058lbl.pdf.
31. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. 2015 janeiro; 372(4): p. 320-30.
32. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;(377): p. 1824-35.
33. American Journal of Managed Care (AMJC). Opdivo Approved for Adjuvant Treatment of Melanoma in European Union. [Online].; 2018 [consultado 2018 setembro]. Disponível em: <https://www.ajmc.com/newsroom/opdivo-approved-for-adjuvant-treatment-of-melanoma-in-european-union>.
34. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 junho; 376(23): p. 2211-22.

35. US National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. [Online].; 2018 [consultado 2018 julho]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02506153>.
36. US National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. [Online].; 2017 [consultado 2018 julho]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02656706>.
37. US National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial: Adjuvant Low-dose Ipilimumab + Nivolumab After Resection of Melanoma Macrometastases (ipniv). [Online].; 2017 [consultado 2018 julho]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02941744>.
38. US National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients (OpACIN). [Online].; 2017 [consultado 2018 julho]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437279>.
39. Food and Drug Administration. FDA approves dabrafenib plus trametinib for adjuvant treatment of melanoma with BRAF V600E or V600K mutations. [Online].; 2018 [consultado 2018 julho]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm606165.htm>.
40. Merck. FDA Accepts Supplemental Biologics License Application for Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) as Adjuvant Therapy in Advanced Melanoma. [Online].; 2018 [consultado 2018 julho]. Disponível em: <http://investors.merck.com/news/press-release-details/2018/FDA-Accepts-Supplemental-Biologics-License-Application-for-Mercks-KEYTRUDA-pembrolizumab-as-Adjuvant-Therapy-in-Advanced-Melanoma/default.aspx>.
41. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017 novembro; 377(19): p. 1813-23.
42. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Dabrafenib/Trametinib Combination Receives CHMP Recommendation for the Adjuvant Treatment of BRAF V600 Mutation–

- Positive Melanoma. [Online].; 2018 [consultado 2018 setembro]. Disponível em: <http://www.ascopost.com/News/59122>.
43. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - dabrafenib. [Online].; 2018 [consultado 2018 agosto]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202806s002lbl.pdf.
44. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - trametinib. [Online].; 2018 [consultado 2018 agosto]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204114s001lbl.pdf.
45. Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandala M, Bondarenko I, Ascierto P, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 abril; 19: p. 510-20.
46. Momtaz P, Harding JJ, Ariyan C, Coit DG, Merghoub T, Gasmi B, et al. Four-month course of adjuvant dabrafenib in patients with surgically resected stage IIIC melanoma characterized by a BRAFV600E/K mutation. *Oncotarget*. 2017 setembro; 8(62): p. 105000-105010.
47. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - vemurafenib. [Online].; 2017 [consultado 2018 agosto]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s012lbl.pdf.
48. Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, Tuthill RJ, Thompson JA, Vetto JT, et al. Southwest Oncology Group S0008: A Phase III Trial of High-Dose Interferon Alfa-2b Versus Cisplatin, Vinblastine, and Dacarbazine, Plus Interleukin-2 and Interferon in Patients With High-Risk Melanoma—An Intergroup Study of Cancer and Leukemia Group B, Chi. *J Clin Oncol*. 2014 novembro; 32(33): p. 3771-78.
49. Dreno B, Thompson JF, Smithers BM, Santinami M, Jouary T, Gutzmer R, et al. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 julho; 19: p. 916-29.
50. Lattanzi M, Han J, Moran U, Utter K, Tchack J, Sabado RL, et al. Adjuvant NY-ESO-1 vaccine immunotherapy in high-risk resected melanoma: a retrospective cohort analysis. *J Immun Ther Cancer*. 2018; 6(38).

51. Carson WE, Unger JM, Sosman JA, Flaherty LE, Tuthill RJ, Porter MJ, et al. Adjuvant Vaccine Immunotherapy of Resected, Clinically Nodeneegative Melanoma: Long-Term Outcome and Impact of HLA Class I Antigen Expression on Overall Survival. *Cancer Immunol Res.* 2014 outubro; 2(10): p. 981-87.
52. Corrie PG, Marshall A, Nathan PD, Lorigan P, Gore M, Tahir S, et al. Adjuvant bevacizumab for melanoma patients at high risk of recurrence: survival analysis of the AVAST-M trial. *Ann Oncol.* 2018 julho; 29(8): p. 1843-52.
53. Corrie PG, Marshall A, Dunn JA, Middleton MR, Nathan PD, Gore M, et al. Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014 maio; 15: p. 620-30.