

Publicação oficial do GBM



GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA

melanoma

Ano XXVIII, Nº 106, Julho, agosto e setembro de 2024

Neoadjuvância em Melanoma

WWW.GBM.ORG.BR

Palavra do presidente

PRESIDENTE

por Dr. Miguel Ângelo Brandão



Meus amigos solicito o empenho de cada um, na ajuda ao projeto de pesquisa do GBM. O Registro Brasileiro de Notificação do Melanoma. Este projeto é muito importante para todos nós e mais ainda para os nossos pacientes. Infelizmente não estamos recebendo o número de casos que gostaríamos. Solicito a cada um de vocês, que lida com o câncer de pele, que contactem o seu laboratório de referência em patologia cutânea e solicitem que participem desta pesquisa. Entrem em contato conosco, nos ajudem!! Vamos juntos com todo o empenho possível.

O GBM é uma família, sempre trabalhamos juntos, em prol do conhecimento científico, da abordagem multidisciplinar, da união e principalmente com foco em nossos

pacientes. Hoje somos reconhecidos por todos como uma instituição de valor, ética, atualizada e de confiança.

Esperamos encontrar todos vocês na 16ª Conferência Brasileira de Melanoma, nos dias 7 a 9 de agosto de 2025, em Porto Alegre. Contaremos com 8 convidados internacionais e os melhores especialistas brasileiros na abordagem do câncer de pele.

Agradeço a todos que estão realizando os nossos simpósios locais e atividades científicas. Estamos focados em realizar o maior número possível do Curso Juntos contra o Melanoma e espero que consigamos alcançar todas as regiões do Brasil.

Paz e Bem. ●



www.gbm.org.br



APOIO:



MSD

MEDISON

Bristol Myers Squibb™

Editorial

por Dra. Ana Maria Sortino



As inovações terapêuticas reforçam a importância de nos mantermos atualizados no manejo clínico e cirúrgico do melanoma, oferecendo aos pacientes opções mais eficazes e personalizadas. A neoadjuvância é uma abordagem terapêutica bem estabelecida para diversos tumores sólidos, caracterizada pelo tratamento inicial com quimioterapia, radioterapia, terapias-alvo ou imunoterapia, antecedendo o tratamento cirúrgico definitivo. O objetivo é aumentar a chance de sucesso na remoção do tumor e diminuir o risco de recorrência.

O foco desta edição é aprofundarmos o tema, levando a uma maior compreensão da terapia-alvo ou imunoterapia neoadjuvante em melanoma. Somos brindados com a visão ampla e atualizada de colegas atuantes nesta área. Iniciamos com o Dr. Eduardo Bertolli e Dra. Veridiana Pires de Camargo discorrendo sobre o manejo do melanoma loca-

lizado (estádio II e III) na era da imunoterapia. A seguir o Dr. Rodrigo Kraft Rovere traz o papel da terapia-alvo combinada neoadjuvante em melanoma estágio III. O Dr. Rodrigo Ughini Villarroel discute a mudança de paradigma na imunoterapia neoadjuvante em Melanoma. A Dra. Andreia Cristina de Melo aborda o estudo NADINA (imunoterapia combinada neoadjuvante no tratamento de melanoma ressecável estágio III). O Dr. Rafael Schmerling comenta a imunoterapia neoadjuvante em melanoma de mucosa ressecável e o Dr. Milton Barros aborda a experiência do ACCAMARGO e os marcadores séricos na neoadjuvância do melanoma.

E, temos as considerações do nosso presidente, Dr. Miguel Brandão e do ombudsman Dr. Renato Bakos. Para encerrar, convido a todos que quiserem participar, deste espaço de divulgação de informações científicas do GBM, que enviem uma mensagem para boletim@gbm.org.br. ●

DIRETORIA 2024/25

Presidente: Miguel Ângelo Brandão ● 1º Vice-Presidente: Felice Riccardi ● 2º Vice-Presidente: Flávia Bittencourt ● Secretário-geral: Francisco Belfort ● 2ª Secretária: Juliana Kida Ikino ● Tesoureiro: Rodrigo R. Munhoz ● 2ª Tesoureira: Laryssa Faiçal ● Diretora Editorial: Ana Maria Sortino ● Diretor Científico: João Duprat ● Diretor de Assuntos Internacionais: Alberto Julius Alves Wainstein ● Diretor de Informática: Eduardo Bertolli ● Diretor da Comissão de Ética: Flávio Cavarsan ● Ombudsman: Renato Bakos

EXPEDIENTE

Publicação trimestral do GBM • Tiragem: Publicação Digital • Jornalista responsável: Victor Gimenes (MTB: 30686) • Secretaria Executiva: Rua Augusta, 101 - sl 1211 - 01305-000 - Consolação - SP / Cel/WhatsApp: (11) 97179.4649 / gbm@gbm.org.br / www.gbm.org.br • Edição: Visana Comunicação

Seja sócio do Grupo Brasileiro de Melanoma

Associando-se ao GBM, você passa a integrar um seleto grupo de profissionais dedicados ao estudo do melanoma. Além disso, tem várias vantagens e acesso a conteúdo exclusivo. Acesse nosso site e saiba mais: www.gbm.org.br.

Manejo do melanoma localizado (estádio II e III) na era da imunoterapia

por Dr. Eduardo Bertolli e Dra. Veridiana Pires de Camargo



Cirurgião Oncológico e Oncologista Clínica do Centro de Oncologia da BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo

Considera-se como estágio II aqueles casos onde o melanoma encontra-se restrito a pele, confirmado após biópsia de linfonodo sentinela negativa. Já estágio III representa o comprometimento de linfonodos ou a presença de doença satélite, seja ela micro ou macroscópica¹.

O estadiamento vigente para melanoma proposto pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) divide o estágio II em três subgrupos (IIA, IIB e IIC) e o estágio III em quatro (IIIA, IIIB, IIIC e IIID) e daí surge um paradoxo: a sobrevida de pacientes estágio IIB e IIC é comparável, se não pior em alguns cenários, àquela observada em pacientes estágio IIIA e IIIB¹. Em outras palavras, pacientes com melanomas espessos e ulcerados podem ter evoluções piores do que pacientes com tumores finos e doença linfonodal restrita ao linfonodo sentinela.

Desde o final de 2017 existem evidências que suportam o uso de imunoterapia (e também de terapia alvo, mas não será esse o escopo desse texto) em pacientes com melanoma estágio III como forma de diminuir o risco de recorrência sistêmica e, conseqüentemente, de óbito por melanoma nesses pacientes²⁻⁴. Hoje temos duas medicações da classe dos "anti-PD1" disponíveis no Brasil com esse fim e com uso regulamentado para cobertura pelos convênios médicos.

Seria então de se perguntar: se um paciente estágio III pode receber imunoterapia adjuvante, e se há pacientes estágio II que se comportam de maneira análoga a alguns subgrupos do estágio III, por que não oferecer isso a eles também? Pergunta absolutamente justa e que desde 2021 tem uma resposta positiva, com a publicação de estudos mostrando que os mesmos "anti-PD1" podem trazer ganhos como tratamento adjuvante para pacientes com melanomas de espessura acima de 4mm ou àqueles com espessura de 2 a 4mm e ulceração^{5,6}. A literatura nomeia esses pacientes como estágio II de alto risco, o que equivale aos subgrupos IIB e IIC da AJCC.

Hoje os trabalhos de adjuvância, principalmente em estágio III, já apresentam seguimentos longos e o ganho em sobrevida livre de recorrência é inequívoco, independente

da molécula estudada. Entretanto, é importante ressaltar que esses estudos preveem um ano de tratamento adjuvante e, durante esse período, alguns pacientes podem apresentar efeitos adversos crônicos secundários ao tratamento⁷. Por mais que esses efeitos hoje sejam conhecidos e manejáveis pelos especialistas, cabe a reflexão que talvez alguns desses pacientes estivessem curados apenas com a cirurgia e não terão nenhum benefício adicional da terapia adjuvante, restando apenas o ônus da toxicidade.

Partindo dessa preocupação, começam a surgir estudos de neo adjuvância em melanoma estágio III com doença clínica. Ou seja, ao invés de realizar a linfadenectomia nesses pacientes e, após a cirurgia, seguir com um ano de imunoterapia adjuvante, por que não iniciar com medicação e depois operá-los?

Esse é um racional bastante comum em oncologia e hoje faz parte do manejo de diversos tumores sólidos como câncer de mama, colorretal e sarcomas de partes moles, tendo como principais objetivos tratar eventuais focos de doença metastática microscópica, ainda indetectável nos exames de estadiamento; assim como reduzir o tumor e permitir cirurgias menos mórvidas.

Quando se fala de imunoterapia neo adjuvante há mais um potencial benefício: administrar a medicação com a lesão in loco permite uma maior ativação do sistema imunológico do paciente e, conseqüentemente, uma otimização do efeito da imunoterapia. Isso pode ser demonstrado com a avaliação da resposta patológica do espécime cirúrgico retirado após esse tipo de abordagem, onde é possível observar repostas grandiosas em um contingente expressivo de pacientes⁸.

Inúmeras publicações vem surgindo nos últimos anos mostrando benefícios e vantagens desse tipo de abordagem em detrimento da abordagem considerada padrão, de cirurgia seguida de adjuvância. Além do que já foi previamente mencionado, trata-se de um tratamento mais curto, o que significa menor exposição dos pacientes a potenciais efeitos adversos e também uma economia financeira. Essas evidências tornaram-se tão robustas que o manual de conduta para melanoma cutâneo da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) colocou na sua versão 1.2024 a neo adjuvância como conduta de eleição em pacientes com doença linfonodal clínica e passível de ressecção cirúrgica⁹.

Entretanto, diferente dos tratamentos adjuvantes, o regime ideal para o tratamento neo adjuvante ainda não está completamente estabelecido. O estudo SWOG 1801 mostrou que três doses de anti PD1 neo adjuvante proporcionaram 21% de respostas patológicas completas na cirurgia. Nesse mesmo estudo, os pacientes que receberam tratamento neo adjuvante deveriam receber mais 15 doses de anti PD1 após a cirurgia e, dessa forma, obtiveram uma sobrevida livre de eventos em dois anos de 72% contra 49% do grupo tratado com cirurgia e as mesmas 18 doses do anti PD1 recebidas no cenário adjuvante; ganho esse estatisticamente significativo¹⁰.

Já o estudo NADINA, observou que duas doses da combinação de anti PD1 com anti CTLA4 levaram a resposta patológica completa em 47% dos casos. Esse estudo ainda previa que a depender da resposta patológica, os pacientes poderiam ser poupados do tratamento pós-operatório e, mesmo assim, observou uma sobrevida livre de eventos em um ano de 83,7% contra 57,2% do grupo que não recebeu tratamento pré-operatório¹¹.

Outro ponto em discussão: qual a extensão da cirurgia? Todos os pacientes que recebem tratamento neo adjuvante necessitam ser submetidos a linfadenectomia "standard" ou talvez aqueles com resposta clínica e radiológica poderiam ser poupados de cirurgias mais extensas?

Nos dois trabalhos previamente citados – o SWOG 1801 e o NADINA – a cirurgia realizada era a linfadenectomia total e, dessa forma, chegaram aos dados já apresentados 10,11. Porém, em 2022 foi publicado o estudo PRADO, que além da neo adjuvância avaliava também a possibilidade de uma abordagem cirúrgica de acordo com a resposta de cada paciente. Nesse estudo, antes de iniciar o tratamento neo adjuvante, o paciente era submetido a

marcação do linfonodo índice – ou linfonodo clinicamente comprometido – e, após receber duas doses de combinação de anti PD1 com anti CTLA 4, teria apenas esse linfonodo removido cirurgicamente e submetido à avaliação de resposta patológica. Caso houvesse resposta completa ou "major" (até 10% de células viáveis), esses pacientes não seriam submetidos nem a totalização da linfadenectomia nem a qualquer outro tratamento sistêmico¹².

Ainda que esse subgrupo de pacientes tenha evoluído de maneira bastante satisfatória, com 93% de pacientes livres de recorrência em dois anos (e 96% livres de metástases a distância), entende-se que essa conduta ainda necessite da validação de um estudo prospectivo randomizado com braço controle, o que deverá ocorrer no estudo MSLT-3.

A neo adjuvância no estágio III já é uma realidade e deve ser considerada, principalmente em reuniões multidisciplinares que discutam esses pontos em abertos na tomada de decisão. O racional robusto e os resultados preliminares são tão animadores, que começam a nos levar novamente aos pacientes estágio II de alto risco. Já há quem questione a possibilidade de, frente a um melanoma espesso e ulcerado diagnosticado, se não haveria espaço para algum tipo de tratamento pré-operatório seguido da ampliação de margens e linfonodo sentinela como forma de se avaliar, ou ao menos estimar, se houve alguma resposta.

O mais importante nesse momento é não esquecer do que temos de evidências e o que é apenas presumido. O conhecimento é construído aos poucos e pular etapas pode até comprometer essa evolução. A atualização constante e a interdisciplinaridade, valores fundamentais defendidos pelo Grupo Brasileiro de Melanoma desde sua fundação, continuam sendo as pedras angulares na condução desses casos. ●

Referências

1. Gershenwald, J. E. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA. Cancer J. Clin.* 67, 472–492 (2017).
2. Eggermont, A. M. M. et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N. Engl. J. Med.* NEJMoA1802357 (2018).
3. Long, G. V. et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF -Mutated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 377, 1813–1823 (2017).
4. Weber, J. et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 377, 1824–1835 (2017).
5. Luke, J. J. et al. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Futur. Oncol.* 16, 4429–4438 (2020).
6. Kirkwood, J. M. et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat. Med.* 29, 2835–2843 (2023).
7. Bottomley, A. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): health-related quality-of-life results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2024, 1–10 (2021).
8. Menzies, A. M. et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat. Med.* 27, 301–309 (2021).
9. Comprehensive, N. Cutaneous melanoma. *NCCN Clin. Pract. Guidel. Oncol.* (NCCN Guidel. (1.2024).
10. Patel, S. P. et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 388, 813–823 (2023).
11. Blank, C. U. et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N. Engl. J. Med.* (2024).
12. Reijers, I. L. M. et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat. Med.* 28, 1178–1188 (2022).

Inibidores da tirosino kinase no tratamento neoadjuvante do melanoma



por Dr. Rodrigo Rovere

Grandes progressos foram obtidos no tratamento do melanoma na última década devido ao desenvolvimento e posterior aprovação de inibidores de checkpoint imunológicos e terapias alvo (1). Recentes aprovações tiveram novas publicações de longo termo, como o seminal trabalho do Checkmate 067, que ao longo de 10 anos seguem mantendo benefício de sobrevida global com a combinação de imunoterapia em relação ao uso de monoterapia com inibidores de checkpoint imunológico (2) e de anti PD-1 versus anti CTLA-4 de maneira formal durante o mesmo interim de 10 anos (3), bem como com a combinação de terapias alvo BRAF e MEK em pacientes com mutação de BRAF. (4) Houve ainda pelo menos 2 trabalhos comparando terapia upfront de inibidores de checkpoint versus combinações de terapias alvo, com ampla vantagem da imunoterapia, (5)(6) cujos resultados detalhados estão além do escopo desta revisão.

A partir do sucesso no contexto de doença metastática, surgiram os trabalhos em doença adjuvante demonstrando benefício tanto com imunoterapia (7)(8) como com terapia alvo com inibidores BRAF e MEK (9) principalmente em desfechos como sobrevida livre de progressão, no entanto sem ganhos claros de sobrevida global até o momento com nenhuma estratégia. Naturalmente, o próximo passo seria o teste dessas medicações no contexto neoadjuvante.

Houve muitos pequenos estudos com resultados promissores. Por exemplo, Huang et al. investigou a resposta imunológica e resultados clínicos e estágio III e estágio IV tratados com pembrolizumabe neoadjuvante monoterapia. Em seu estudo, 29 pacientes receberam uma dose de pembrolizumabe (200 mg) no pré-operatório. Depois de 21 dias após receberem aquela dose única, os pacientes foram submetidos à cirurgia e todos os pacientes continuaram com pembrolizumabe adjuvante. O estudo não encontrou eventos adversos de grau 3 ou superior diretamente relacionados ao pembrolizumabe. A avaliação histológica mostrou que 29,6% dos pacientes tiveram uma resposta patológica completa ou maior. Em uma mediana de acompanhamento de 25 meses, todos os pacientes com resposta patológica completa permaneceram livres de doença. No entanto, pacientes sem respostas patológicas maiores tiveram um risco maior de recorrência, apesar da terapia adjuvante. Este estudo demonstrou que a resposta patológica de uma única dose neoadjuvante poderia prever desfechos clínicos, embora os dados sejam limitados a um período de acompanhamento de 2 anos.(10)

A partir dessa premissa, um estudo randomizado maior foi feito, o SWOG 1801 explorou a eficácia do pembrolizumabe neoadjuvante em melanoma ressecável em estágio III ou IV. Este estudo de fase II incluiu pacientes com melanoma em estágio IIIB a IVC, que foram randomizados em dois grupos: um recebendo pembrolizumabe neoadjuvante por 3 ciclos seguido de cirurgia e pembrolizumabe adjuvante, e o outro recebendo cirurgia seguido de pembrolizumabe adjuvante sozinho. O desfecho primário foi a sobrevida livre de eventos (SLE). Os resultados mostraram que o grupo neoadjuvante/adjuvante teve SLE significativamente maior em comparação com o grupo apenas adjuvante, com SLE de 2 anos de 72% versus 49%. O estudo não encontrou novos efeitos tóxicos, com taxas semelhantes de eventos adversos de grau 3 ou maior em ambos os grupos (12% vs. 14%). Pacientes receberam o mesmo número de ciclos totais e exatamente a mesma terapia, tendo como única diferença o tempo (neoadjuvante versus adjuvante). Assim, houve um benefício claro em receber terapia neoadjuvante. Este trabalho é considerado uma mudança de prática e ajudou a estabelecer a terapia neoadjuvante como padrão nesse cenário.(11)

Após a publicação de resultados extremamente promissores de dois trials OPACIN e OPACIN-neo com imunoterapia combinada, comparando a combinação de IPI neoadjuvante e adjuvante e NIVO versus terapia adjuvante isolada. Os resultados mostraram uma alta taxa de resposta patológica de 78% e uma taxa de sobrevida livre de recidiva (RFS) de 2 anos de 80%. O período de acompanhamento revelou que apenas 1 em cada 7 pacientes com uma resposta patológica à terapia neoadjuvante teve recidiva, alcançando um RFS de 5 anos de 70% e uma sobrevida global (SG) de 90% no braço neoadjuvante, em comparação com 60% e 70% no braço adjuvante, respectivamente. (12)

A partir desses dados, houve a apresentação em sessão plenária da ASCO e publicação no New England Journal of Medicine em 2024 do NADINA trial, (13), atualizados durante congresso da sociedade Europeia de oncologia do mesmo ano, corroborando que a estratégia neoadjuvante com ipi e nivo tem claros ganhos em relação ao nivo adjuvante.

BRAF/MEK neoadjuvantes

Infelizmente, a plethora de dados disponível para a combinação de inibidores BRAF/MEK no contexto de neoadjuvância é bastante inferior à da imunoterapia.

BRAF/MEK neoadjuvantes

Amara et al. conduziram um pequeno ensaio de fase II avaliando a inibição neoadjuvante de BRAF e MEK em melanoma com a mutação BRAF estágio IIIB-C ressecável ou estágio IV oligometastático. Os pacientes foram randomizados para tratamento padrão (cirurgia e terapia adjuvante) ou neoadjuvante/ adjuvante dabrafenibe e trametinibe (8 semanas neoadjuvante, 44 semanas adjuvante). O endpoint primário foi a sobrevida livre de progressão. O ensaio foi encerrado precocemente devido à sobrevida livre de progressão significativamente maior no grupo neoadjuvante (71% vs. 0% em 18,6 meses). Não houveram eventos adversos de grau 4, e apenas 15% dos pacientes apresentaram toxicida-

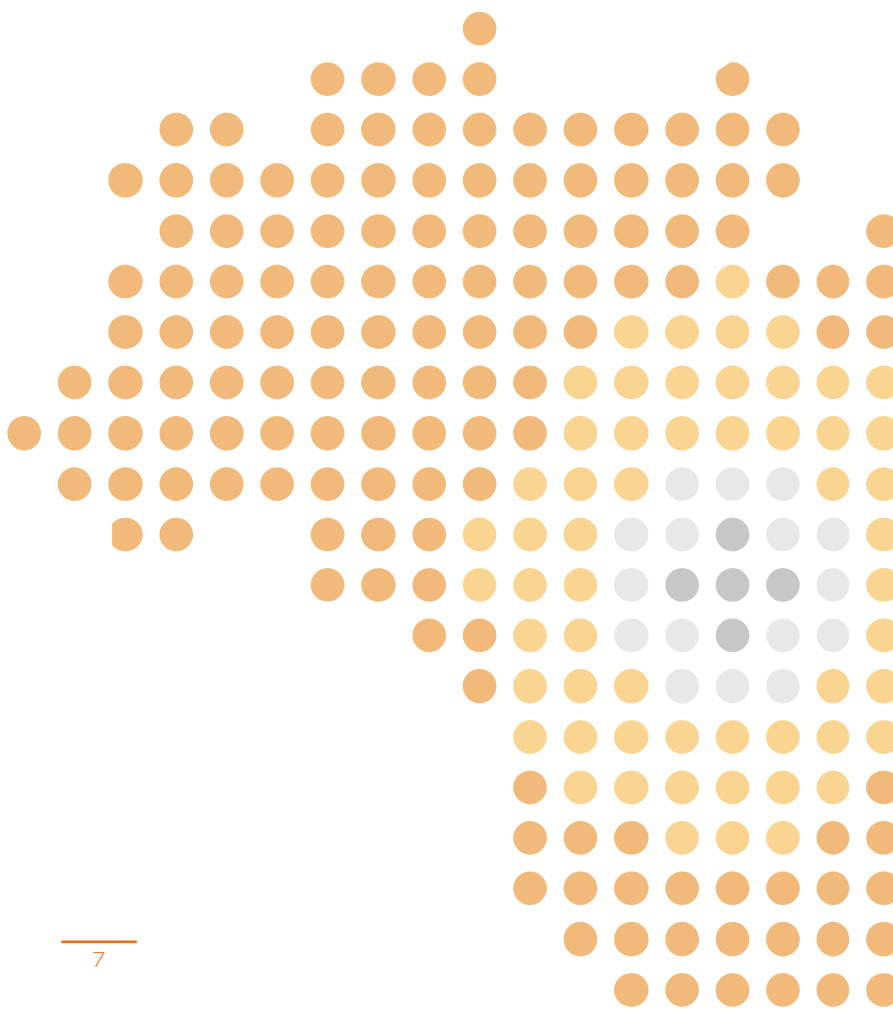
de de grau 3, de certo modo corroborando o potencial uso da inibição neoadjuvante de BRAF/MEK (14).

Da mesma forma, o estudo NeoCombi explorou a eficácia do neoadjuvante de dabrafenibe mais trametinibe no melanoma ressecável estágio IIIB-C. Neste estudo de fase II de braço único, 35 pacientes com melanoma mutante BRAF receberam 12 semanas de terapia combinada neoadjuvante seguidas por 40 semanas de terapia adjuvante. Os desfechos primários foram resposta patológica completa (pCR) e resposta clínica de acordo com os critérios RECIST. Na ressecção, 86% dos pacientes tiveram uma resposta RECIST, com 46% atingindo pCR. No geral, 49% dos pacientes atingiram pCR, e nenhum paciente progrediu durante o estudo. Enquanto 29% dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau 3-4. O estudo NeoCombi demonstrou que o neoadjuvante dabrafenibe mais trame-tinibe é um tratamento seguro e eficaz, com altas taxas de respostas patológicas e clínicas completas.

No último corte de dados (17 de agosto de 2021), o acompanhamento mediano foi de 60 meses [intervalo de confiança (IC) de 95% 56-72 meses]. No geral, 21 de 35 (60%) pacientes recorreram, incluindo 12 (57%) com primeira recorrência em locais locorregionais (seguidos por recorrência distante posterior em 6) e 9 (43%) com primeira recorrência em locais distantes, incluindo 3 no cérebro. A maioria das recorrências ocorreu em 2 anos, sem recorrências além de 3 anos. Em 5 anos, a sobrevida livre de recorrência (RFS) foi de 40% (IC de 95% 27% a 60%), a sobrevida livre de metástase à distância (DMFS) foi de 57% (IC de 95% 42% a 76%) e a sobrevida global foi de 80% (IC de 95% 67% a 94%). Os resultados de sobrevida em cinco anos foram estratificados por resposta patológica: a RFS foi de 53% com resposta patológica completa (pCR) versus 28% com não pCR ($P = 0,087$), a DMFS foi de 59% versus 55% ($P = 0,647$) e a sobrevida global foi de 88% versus 71% ($P = 0,205$), respectivamente. (15)

Uma análise conjunta do International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC) (16) avaliou 6 ensaios clínicos disponíveis sobre imunoterapias anti-PD1 (anticorpos PD1 isolados ou ipilimumabe mais nivolumabe) e inibidores BRAF+MEK. Um total de 192 pacientes foram incluídos, dos quais 141 receberam imunoterapia baseada em PD-1. A grande maioria ($n=104$) foi tratada com a combinação de ipilimumabe (1mg/kg) e nivolumabe (3mg/kg). A dose aprovada de 1 mg/kg nivolumabe mais 3mg/kg de ipilimumabe foi previamente avaliada no ensaio OpACIN-neo (17). No entanto, essa dose teve uma toxicidade maior em comparação com o ipilimumabe de 1mg/kg, sem eficácia adicional. Portanto, a dose mais baixa de ipilimumabe foi escolhida para ensaios futuros. Na análise combinada, uma resposta patológica completa (pCR) ocorreu em 40% de todos os pacientes: 47% com inibidores de BRAF/MEK e 33% com imunoterapia baseada em PD-1. No entanto, ipilimumabe mais nivolumabe demonstrou uma taxa de resposta de 43% em contraste com apenas 20% com monoterapia com PD-1. A taxa de pCR correlacionou-se com a melhora da RFS (pCR 2 anos: 89% versus sem pCR 50%, $p < 0,001$) e da OS (pCR 2 anos OS 95% versus nenhum pCR 83%, $p = 0,027$). Muito poucas recaídas foram observadas em pacientes que atingiram pCR, quase pCR ou resposta parcial patológica (pPR) com imunoterapia baseada em PD-1. A taxa de RFS de 2 anos para esses pacientes foi de 96%. Em contraste, a taxa de RFS de 2 anos para os agentes alvo foi de apenas 79% e a OS de 91% (18)

Em suma, considerando os dados previamente expostos, ainda que pese o fato de que são feitas comparações inter trials, parece claro que a magnitude de benefício de uma pCR quando secundária a uma imunoterapia é bem superior que quando secundária a uma terapia alvo BRAF/MEK, onde, na minha opinião, só há motivo para uso atualmente em situações de exceção, como doença autoimune, imunossupressão severa e outras contraindicações ao uso de imunoterapia.



Referências

1. Los C, Klobuch S, Haanen JBAG. Tumor-Infiltrating Lymphocyte and Other Cell Therapies for Metastatic Melanoma. *Cancer J Sudbury Mass.* 2024 Apr 1;30(2):113–9.
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2025 Jan 2;392(1):11–22.
3. Long GV, Carlino MS, McNeil C, Ribas A, Gaudy-Marqueste C, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study. *Ann Oncol.* 2024 Dec;35(12):1191–9.
4. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):626–36.
5. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF -Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial—ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):186–97.
6. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, Guidoboni M, Rutkowski P, Ferraresi V, et al. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF -Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):212–21.
7. Larkin J, Del Vecchio M, Mandalà M, Gogas H, Arance Fernandez AM, Dalle S, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results from CheckMate 238. *Clin Cancer Res.* 2023 Sep 1;29(17):3352–61.
8. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Pembrolizumab or Placebo in Stage III Melanoma. *NEJM Evid [Internet].* 2022 Oct 25 [cited 2025 Feb 23];1(11). Available from: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2200214>
9. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Kirkwood JM, Atkinson V, Mandala M, et al. Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2024 Nov 7;391(18):1709–20.
10. Huang AC, Orlowski RJ, Xu X, Mick R, George SM, Yan PK, et al. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med.* 2019 Mar;25(3):454–61.
11. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant–Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023 Mar 2;388(9):813–23.
12. Versluis JM, Menzies AM, Sikorska K, Rozeman EA, Saw RPM, Van Houdt WJ, et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Ann Oncol.* 2023 Apr;34(4):420–30.
13. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, Van De Wiel BA, Menzies AM, Lopez-Yurda M, et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2024 Nov 7;391(18):1696–708.
14. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, Reuben A, Andrews MC, Ross MI, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Feb;19(2):181–93.
15. Menzies AM, Lo SN, Saw RPM, Gonzalez M, Ch'ng S, Nieweg OE, et al. Five-year analysis of neoadjuvant dabrafenib and trametinib for stage III melanoma. *Ann Oncol.* 2024 Aug;35(8):739–46.
16. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, Huang AC, Tetzlaff MT, Van De Wiel BA, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med.* 2021 Feb;27(2):301–9.
17. Rozeman EA, Menzies AM, Van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, Van De Wiel BA, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):948–60.
18. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024. *Eur J Cancer.* 2025 Jan;215:115153.

Imunoterapia neoadjuvante em Melanoma: uma mudança de paradigma?



por Dr. Rodrigo Ughini Villarroel

Por que considerar neoadjuvância?

Os pacientes com melanoma estágio III macroscópico ressecável representam um grupo de alto risco. Apesar da incorporação do uso de terapia adjuvante por 1 ano com anti-PD1 e, naqueles pacientes com mutação BRAF V600 E/K, do uso de dabrafenibe-trametinibe, uma proporção importante destes pacientes (30-40%) ainda apresenta recidiva precocemente (dentro dos primeiros 2 anos). Além disso, a verdadeira taxa de recorrência desta população é, na verdade, subestimada nestes estudos de adjuvância, já que 15-20% dos pacientes que passaram pelo screening não foram efetivamente randomizados pelas recorrências que aconteceram precocemente, ou seja, antes mesmo que a terapia adjuvante fosse iniciada.²

A hipótese que embasa uma maior eficácia da imunoterapia quando utilizada de forma neoadjuvante é a de que, com o melanoma ainda em seu local de origem e todos seus antígenos tumorais presentes, o sistema imune teria capacidade de gerar uma resposta mais ampla e robusta. Ainda em 2018, o estudo piloto de fase 1b OpACIN analisou amostras de sangue periférico e identificou que o número de novos clones de linfócitos T que infiltravam o tumor era substancialmente mais alto nos pacientes que recebiam imunoterapia neoadjuvante em comparação com o uso adjuvante.

Outras vantagens potenciais do modelo de tratamento neoadjuvante decorrem da capacidade de identificação de pacientes com resposta favorável, o que pode permitir uma redução na extensão do tratamento cirúrgico e/ou sistêmico na adjuvância, assim como uma eventual adaptação no modelo de seguimento destes pacientes.

Quais os principais dados que tínhamos?

Em 2021, o International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC) publicou uma análise combinada de seis pequenos estudos fase 2 de neoadjuvância com terapia-alvo ou imunoterapia baseada em anti-PD1, em um total de 211 pacientes com melanoma estágio III. Apesar das respostas patológicas completas (pCR) terem sido similares com a terapia alvo e a imunoterapia (47% versus 37%, $p > 0.05$), em análise multivariada foi demonstrado que a sobrevida livre de recidiva (SLR) destes pacientes era superior com a imunoterapia (HR 0.55, $p = 0.037$).⁵ O percentual de pacientes livres de recorrência em 2 anos foi de 79% para a terapia-alvo versus 96% para a imunoterapia⁵, demonstrando que a imunoterapia permitia uma resposta mais sustentada ao longo do tempo. Apesar de uma durabilidade de resposta semelhante nos pacientes com pCR após imunoterapia combinada ou monoterapia

com anti-PD1, a chance de obtenção de uma pCR foi maior nos pacientes com imunoterapia combinada (42.7% versus 20%, $p < 0.001$).⁵ Em comparação com os pacientes sem pCR, a presença de pCR teve correlação com uma melhor SLR ($p < 0.001$) e sobrevida global (SG) ($p = 0.027$), sugerindo que a resposta patológica poderia ser um early surrogate endpoint nos estudos de neoadjuvância.⁵

Considerando que uma das potenciais vantagens da neoadjuvância é a melhor capacidade de definir os pacientes com melhor prognóstico a partir da resposta obtida, um ponto fundamental é de como avaliar essa resposta após a neoadjuvância. O INMC estabeleceu uma padronização sobre a análise patológica dos pacientes submetidos à terapia neoadjuvante, recomendando que ela deve ser avaliada com base no percentual de células tumorais residuais viáveis no leito tumoral e categorizada como resposta patológica completa (sem células tumorais viáveis), quase completa (1-10% de células tumorais viáveis), parcial (11-50% de células tumorais viáveis) e sem resposta patológica (>50% de células tumorais viáveis).⁶ A pCR junto com a resposta patológica quase completa configura a categoria de resposta patológica maior (MPR).

Em 2022 foram publicados os dados do estudo PRADO, que avaliou uma personalização do tratamento de acordo com o tipo de resposta patológica obtida após 2 ciclos de nivolumabe 3mg/kg e ipilimumabe 1mg/kg neoadjuvante em 99 pacientes com estágio IIIB-D. Era feito previamente uma marcação para identificar o linfonodo índex (definido como o maior linfonodo comprometido), e aqueles pacientes com MPR no mesmo não recebiam nenhuma intervenção adicional, nem dissecação linfonodal total (TLND), tampouco terapia adjuvante. Os pacientes com resposta patológica parcial eram submetidos à TLND e os pacientes sem resposta patológica recebiam TLND e terapia adjuvante. MPR foi atingida em 61% dos pacientes, e neste subgrupo a SLR em 2 anos foi de 93%.⁷ Os pacientes com resposta patológica parcial e sem resposta patológica tiveram uma SLR de 64% e 71% respectivamente, demonstrando que a adição de terapia adjuvante diante da ausência de resposta patológica foi capaz de melhorar o prognóstico deste subgrupo.⁷ A toxicidade G3/4 foi de 22%.⁷

Outra combinação promissora de imunoterapia testada em neoadjuvância foi o uso de anti-PD1 com anti-LAG3. Nivolumabe com relatlimabe por 2 ciclos foi testado em 30 pacientes, e após a cirurgia os pacientes receberam mais dez ciclos de tratamento.⁸ A taxa de pCR foi de 57%. A SLR em 2 anos na população com alguma resposta patológica (MPR e resposta patológica parcial) foi de 92% versus 55% nos pacientes sem resposta patológica ($p = 0.005$).⁸ Não houve toxicidade G3/4 na fase neoadjuvante.

Quais estudos permitiram avançar na mudança do paradigma?

Apesar de vários estudos fase 1-2 terem evidenciado um potencial promissor para o uso de imunoterapia neoadjuvante, sua real incorporação na prática clínica exigia a presença de estudos randomizados. Afinal, para uma real mudança de paradigma nos pacientes com melanoma estágio III clínico, uma questão essencial precisava ser respondida: a imunoterapia neoadjuvante é melhor que a imunoterapia adjuvante? Dados capazes de comprovar a superioridade clínica da neoadjuvância em relação à já aprovada e disponível estratégia de adjuvância começaram a aparecer em 2023 com o SWOG S1801 e se consolidaram neste ano de 2024 com a publicação do estudo NADINA.

O estudo de fase 2 randomizado SWOG S1801 incluiu 313 pacientes com melanoma estágio IIIB-IV (sem metástases em SNC) clinicamente detectável e ressecável, randomizados para receber cirurgia seguido de 18 ciclos de pembrolizumabe adjuvante 200mg EV a cada 3 semanas (por 1 ano) ou 3 doses de pembrolizumabe neoadjuvante seguido de cirurgia e, posteriormente, 15 ciclos adicionais de pembrolizumabe adjuvante. A maior parte dos pacientes (91%) era estágio III. Com um seguimento mediano de 14.7 meses, a sobrevida livre de eventos (SLE) em 2 anos foi significativamente maior no grupo da neoadjuvância seguido de adjuvância (72%) do que no grupo da terapia adjuvante (49%), HR 0.58 (IC 95% 0.39-0.87), $p=0.004$.⁹ Os dados de sobrevida global ainda não são maduros, sendo necessário maior tempo de seguimento. A taxa de eventos adversos G3/4 foi similar entre os dois grupos (12-14%)⁹, e menor do que o reportado em estudos de combinação de anti-PD1 com anti-CTLA4.⁷ A incidência de eventos adversos relacionados à cirurgia não foi maior com o uso de neoadjuvância. No braço da neoadjuvância 8,3% dos pacientes não foram operados por terem apresentado progressão de doença.⁹ Nos pacientes submetidos à cirurgia, a taxa de pCR foi de 38% e a taxa de MPR foi de 53% por análise central independente, e esses pacientes tiveram uma sobrevida livre de recidiva de 88% em 2 anos. Este estudo, demonstrou de maneira simples, que embora o volume de tratamento com anti-PD1 tenha sido o mesmo nos dois braços, a mudança apenas no momento de administração (com 3 ciclos antes da cirurgia), foi capaz de gerar uma grande benefício clínico.

NADINA foi um estudo randomizado fase 3 comparando dois ciclos a cada 3 semanas de nivolumabe 240mg com ipilimumabe 80mg neoadjuvante versus nivolumabe adjuvante 480mg a cada 4 semanas por um ano em 423 pacientes com melanoma estágio III ressecável envolvendo linfonodos clinicamente positivos com ou sem até um máximo de 3 metástases em trânsito. No grupo neoadjuvante, apenas pacientes que tinham resposta patológica parcial ou ausência de resposta patológica recebiam adjuvância sistêmica por mais 11 meses com dabrafenibe-trametinibe (se melanoma com mutação do BRAF) ou nivolumabe. O desenho do NADINA foi baseado nos resultados de dois estudos de neoadjuvância de braço único que avaliaram 2 ciclos de nivo-ipi, o OpACIN-neo e o PRADO.⁷ Com um seguimento mediano de 15.4 meses, a taxa de SLE em 18 meses no grupo neoadjuvante foi de 80.8% versus 53.9% no grupo adjuvante (HR 0.32, IC 95% 0.22-0.48), e a sobrevida livre de metástases à distância (SLMD) foi 85.7% versus 62.4% respectivamente (HR 0.37, IC 95% 0.24-0.57). De acordo com os critérios do INMC, 60.8% dos pacientes tratados com neoadjuvância tiveram resposta patológica maior, e em 18 meses se observou nestes pacientes uma SLE de 93.1% e uma SLMD de 96.9%.¹³ Estes dados estão alinhados com o estudo PRADO⁷ e confirmam a impressão de que este sub-

grupo (com MPR) parece não precisar de terapia adjuvante adicional após os dois ciclos de nivolumabe e ipilimumabe, embora um maior tempo de seguimento seja necessário para confirmar estes resultados. Eventos adversos G3/4 ocorreram em 29.7% dos pacientes no grupo neoadjuvante e em 14.7% no grupo adjuvante, mostrando que a vantagem na eficácia vem com um potencial de maior toxicidade.¹¹

Como analisamos estes dados? Quais os desafios e perspectivas?

Importante entender algumas diferenças relevantes entre estes dois estudos randomizados. A definição dos desfechos que compõe a SLE não é exatamente a mesma. Além disso, o S1801 tratou todos os pacientes apenas com pembrolizumabe, e seus resultados sugerem que a eficácia do anti-PD1 em monoterapia possa ter sido subestimada nos estudos mais antigos de neoadjuvância.⁵ Na verdade, o modelo de tratamento do S1801 também pode ser visto como um tratamento perioperatório, pois existe um planejamento de neoadjuvância seguido de cirurgia e de uma terapia adjuvante para todos os pacientes. Esta abordagem difere do estudo NADINA, em que a terapia adjuvante é oferecida de acordo com a resposta patológica obtida após a neoadjuvância, estratégia que representa um avanço em relação ao modelo clássico de um tratamento homogêneo do tipo one size fits all. Poupar os pacientes com MPR de qualquer tratamento sistêmico adicional tem o potencial de reduzir em uma parcela significativa de pacientes (60.8%)¹³ o risco de eventos adversos imunomediados, assim como também os custos do tratamento.

Um desafio demonstrado pelos dados do S1801 e NADINA, é que a resposta radiológica por RECIST subestima o número de respondedores do ponto de vista patológico, portanto, novas ferramentas de avaliação podem auxiliar nesse contexto, como o uso do PET e do ctDNA.

Uma das inúmeras questões não respondidas com os dados atuais é qual o melhor regime de tratamento neoadjuvante para cada paciente. O desenvolvimento de biomarcadores pode ajudar a guiar essa escolha. O estudo DOMINI, que alocou 44 pacientes para neoadjuvância de acordo com a assinatura de interferon-gama, sugeriu que uma alta expressão poderia selecionar pacientes para monoterapia com anti-PD1, pois a taxa de MPR neste subgrupo foi de 80%. As alternativas de imunoterapia com droga única ou em combinação não foram comparadas diretamente, portanto, um desafio na prática clínica é a seleção do melhor regime para cada paciente, ponderando-se sempre as variáveis de eficácia, acesso, custo e toxicidade.

Outra questão ainda não avaliada de forma randomizada é o quanto seria seguro poupar os pacientes com MPR de uma dissecação linfonodal completa, retirando apenas o linfonodo índex. O estudo MSLT-3 planeja recrutar 1500 pacientes com melanoma estágio IIIB-D e seu objetivo é demonstrar se após a neoadjuvância, uma cirurgia menor vai ser capaz de obter uma SLR similar, reduzindo potenciais complicações e custos.

Em relação às inúmeras perspectivas futuras nesse campo da oncologia, uma recente descoberta muito interessante foi a potencial avaliação do estresse emocional como um biomarcador. A hipótese é de que as vias de sinalização do glicocorticóide e beta-adrenérgica poderiam influenciar negativamente o sistema imune. Uma análise post hoc do estudo PRADO demonstrou que o estresse emocional foi significativamente associado com uma MPR menor (46% versus 65%, HR 0.20, $p=0.038$), e isso se manteve mesmo após correção

para outros fatores como assinatura de interferon gama e a carga mutacional tumoral.

Conclusões

Embora a imunoterapia neoadjuvante ainda não esteja formalmente aprovada pelas agências regulatórias, algo que certamente representa um desafio prático para a sua implementação em larga escala, sua indicação já é citada e considerada

em diversos guidelines nacionais e internacionais que foram atualizados em 2024, como os da SBOC, NCCN e ESMO.

Para concluir, apesar de várias questões ainda não respondidas, os dados disponíveis já são suficientemente robustos para mudar o paradigma e transformar a imunoterapia neoadjuvante em um potencial standard of care para pacientes com melanoma estágio III com linfonodos detectáveis por avaliação clínica ou radiológica. ●

Referências

EGGERMONT, A. M. M. et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, v. 38, n. 33, p. 3925–3936, 20 nov. 2020.

ASCIERTO, P. A. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, v. 21, n. 11, p. 1465–1477, 1 nov. 2020.

BLOEMENDAL, M. et al. Early Recurrence in Completely Resected IIIB and IIIC Melanoma Warrants Restaging Prior to Adjuvant Therapy. *Annals of Surgical Oncology*, v. 26, n. 12, p. 3945–3952, 4 mar. 2019.

BLANK, C. U. et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nature Medicine*, v. 24, n. 11, p. 1655–1661, 8 out. 2018.

MENZIES, A. M. et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nature Medicine*, v. 27, n. 2, p. 301–309, 1 fev. 2021.

DAVIES, M. et al. Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. *Annals of Oncology*, v. 29, n. 8, p. 1861–1868, 1 ago. 2018.

IRENE L.M. REIJERS et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. v. 28, n. 6, p. 1178–1188, 5 jun. 2022.

AMARIA, R. N. et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature*, v. 611, n. 7934, p. 155–160, 26 out. 2022.

PATEL, S. P. et al. Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant–Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 9, p. 813–823, 2 mar. 2023.

PATEL, S. et al. LBA48 Pathologic response and exploratory analyses of neoadjuvant–adjuvant versus adjuvant

pembrolizumab (PEM) for resectable stage IIIB-IV melanoma from SWOG S1801. *Annals of oncology*, v. 34, p. S1288–S1288, 1 out. 2023

BLANK, C. U. et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *New England journal of medicine*, 2 jun. 2024.

ROZEMAN, E. A. et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncology*, v. 20, n. 7, p. 948–960, 1 jul. 2019.

ONCOLOGYPRO. ESMO Congress 2024 | OncologyPRO. Disponível em: <<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/distant-metastasis-free-survival-of-neoadjuvant-nivolumab-plus-ipilimumab-versus-adjuvant-nivolumab-in-resectable-macroscopic-stage-iii-melanoma>>. Acesso em: 10 dez. 2024.

DE BARROS E SILVA, M. J. et al. Combined EORTC FDG-PET/CT and RECIST 1.1 response criteria and prediction of pathological response to neoadjuvant nivolumab and ipilimumab for clinical stage III melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, v. 42, n. 16_suppl, p. 9590–9590, 1 jun. 2024.

REIJERS, I. L. M. et al. IFN- signature enables selection of neoadjuvant treatment in patients with stage III melanoma. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 220, n. 5, p. e20221952, 1 maio 2023.

ITSKE FRATERMAN et al. Association between pretreatment emotional distress and neoadjuvant immune checkpoint blockade response in melanoma. *Nature Medicine*, v. 29, n. 12, p. 3090–3099, 13 nov. 2023.

Diretrizes de tratamentos oncológicos 2024. [s.l: s.n.]. <<https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/22---Diretrizes-SBOC-2024---Melanoma-v5-FINAL.pdf>>.

<https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf>.

AMARAL, T. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 1 nov. 2024.

Imunoterapia combinada neoadjuvante no tratamento de melanoma ressecável estadio III (NADINA)

por Dra. Andreia Cristina de Melo



O padrão de tratamento para o melanoma estadio III ressecável com doença clinicamente detectável (definida como linfonodos suspeitos identificados em imagens radiográficas ou ao exame físico) é a linfadenectomia seguida de tratamento adjuvante por 12 meses com imunoterapia com anti-PD-1 (nivolumabe (ASCIERTO et al., 2020; LARKIN et al., 2022, 2023) ou pembrolizumabe (EGGERMONT et al., 2024, 2020, 2021)) ou, no melanoma com mutação em BRAF, terapia alvo com inibidor de BRAF e MEK (dabrafenibe em combinação com trametinibe) (DUMMER et al., 2020; LONG et al., 2017, 2024). No entanto, cerca de metade de todos os pacientes ainda apresentam recorrência após receberem essas terapias, e nenhuma das abordagens adjuvantes produziu um benefício significativo na sobrevida global (SG) em ensaios clínicos.

Em pacientes com melanoma com BRAF mutado, o uso de terapia alvo neoadjuvante com inibidores de BRAF e MEK resultou em taxas de resposta patológica completa de aproximadamente 50%, mas com limitada duração de resposta quando comparadas com a imunoterapia neoadjuvante (MENZIES et al., 2021) (dados de imunoterapia nesse contexto apresentados a seguir).

O estudo SWOG S1801, um fase II, mostrou em um seguimento mediano de 15 meses, sobrevida livre de eventos (SLE) superior no grupo tratado com três ciclos de pembrolizumabe neoadjuvante seguido de cirurgia e posterior tratamento adjuvante com a mesma imunoterapia por mais 15 ciclos, em comparação com pembrolizumabe adjuvante por 12 meses (SLE estimada em 2 anos: 72% versus 49%, HR 0,58, IC 95% 0,39-0,87) (PATEL et al., 2023).

Estudos adicionais de fase II demonstraram segurança e eficácia (SLE estimada em 2 anos: 77-80%) do tratamento neoadjuvante com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação ao nivolumabe 3 mg/kg (REIJERS et al., 2022; ROZEMAN et al., 2019; VERSLUIS et al., 2023), fornecendo a justificativa para que se testasse a combinação de ipilimumabe com nivolumabe no cenário neoadjuvante versus o tratamento considerado padrão em um estudo clínico de fase III.

No estudo NADINA, um estudo multicêntrico de fase III de iniciativa do investigador, pacientes com melanoma cutâneo, acral ou de sítio primário desconhecido, ressecável, com doença clinicamente detectável e mensurável, estadio III, com pelo menos uma metástase linfonodal patologicamente comprovada e no máximo três metástases em trânsito, virgens de tratamento sistêmico anterior, foram randomizados para receber dois ciclos de imunoterapia neoadjuvante com ipilimumabe na dose de 80 mg em combinação com nivolumabe na dose de 240 mg a cada três semanas seguido por linfadenectomia na semana seis e após

tratamento adjuvante com dabrafenibe em combinação com trametinibe (150mg duas vezes ao dia/2mg uma vez ao dia, se BRAF mutado - V600E ou V600K) ou nivolumabe (480 mg a cada quatro semanas se BRAF selvagem) por um total de um ano (incluindo o tempo de terapia neoadjuvante) para os casos em que uma resposta patológica maior (definida como $\leq 10\%$ de células tumorais viáveis residuais na amostra ressecada) não foi observada versus linfadenectomia seguida por nivolumabe adjuvante (480 mg a cada quatro semanas por até 12 doses) (BLANK et al., 2024).

Entre agosto de 2021 e dezembro de 2023, 423 pacientes foram distribuídos aleatoriamente; 212 pacientes para o braço neoadjuvante e 211 para o braço adjuvante. Em uma análise interina, com um seguimento mediano de 9,9 meses, ocorreram significativamente menos eventos independentemente do status de BRAF no braço neoadjuvante versus o braço adjuvante (HR 0,32; IC 99,9% 0,15-0,66, $p < 0,0001$) e taxas estimadas de SLE em 12 meses de 83,7% (IC 99,9% 73,8-94,8) versus 57,2% (IC 99,9% 45,1-72,6) favorecendo o braço neoadjuvante fortemente. Os dados de sobrevida livre de metástases à distância e de SG, objetivos secundários do estudo ainda não estão maduros (BLANK et al., 2024).

No braço de tratamento neoadjuvante, 58% dos participantes tiveram resposta patológica maior, 8% uma resposta patológica parcial (entre 10 e 50% de células tumorais viáveis), 26,4% não apresentaram resposta patológica (mais de 50% de células tumorais viáveis) e apenas 2,4% tiveram progressão do melanoma antes da cirurgia. Notavelmente, quase 60% dos participantes no braço experimental receberam apenas dois cursos de ipilimumabe mais nivolumabe neoadjuvante, sem terapia adjuvante adicional (BLANK et al., 2024).

A taxa de sobrevida livre de recidiva (SLR) em 12 meses foi de 95,1% para resposta patológica maior, 76,1% para resposta patológica parcial e 57% para os que não apresentaram resposta patológica (BLANK et al., 2024).

Eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento sistêmico de grau ≥ 3 foram observados mais frequentemente no braço que recebeu a imunoterapia neoadjuvante, 29,7% versus 14,7% no braço adjuvante. As toxicidades incluíram erupção cutânea (37 versus 24%), fadiga (30 versus 29%), hipotireoidismo (13 versus 7%) e insuficiência adrenal (7,5 versus 1,2%). Um participante morreu devido a toxicidade no braço do tratamento adjuvante por pneumonite. EAs de grau ≥ 3 relacionados à cirurgia foram semelhantes, 14,6% versus 14,4%, respectivamente (BLANK et al., 2024).

Como conclusão o estudo NADINA foi o primeiro fase III que avaliou a imunoterapia neoadjuvante contra o tratamento padrão no melanoma, e também foi o primeiro estudo de fase

III em oncologia que avaliou um regime neoadjuvante composto apenas de imunoterapia, sem quimioterapia adicional.

O estudo NADINA deve tornar-se um modelo para outros ensaios de imunoterapia neoadjuvante, deixando de fora a abordagem sanduíche da terapia neoadjuvante seguida de cirurgia seguida de tratamento adjuvante para todos os

pacientes e incorporando a terapia adjuvante orientada pela resposta patológica. Tal abordagem pode poupar recursos empregados no tratamento para pacientes com melanoma com doença clinicamente detectável ao diagnóstico. Estudos com biomarcadores preditivos provavelmente nos permitirão melhorar ainda mais a seleção de pacientes para terapia perioperatória com inibidores de checkpoint imunológico. ●

Referências

ASCIERTO, P. A. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, v. 21, n. 11, p. 1465–1477, nov. 2020.

BLANK, C. U. et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 391, n. 18, p. 1696–1708, 7 nov. 2024.

DUMMER, R. et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 12, p. 1139–1148, 17 set. 2020.

EGGERMONT, A. M. et al. Seven-year analysis of adjuvant pembrolizumab versus placebo in stage III melanoma in the EORTC1325 / KEYNOTE-054 trial. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, v. 211, p. 114327, nov. 2024.

EGGERMONT, A. M. M. et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 38, n. 33, p. 3925–3936, 20 nov. 2020.

EGGERMONT, A. M. M. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, v. 22, n. 5, p. 643–654, maio 2021.

LARKIN, J. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab (CheckMate 238 trial): Reassessment of 4-year efficacy outcomes in patients with stage III melanoma per AJCC-8 staging criteria. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, v. 173, p. 285–296, set. 2022.

LARKIN, J. et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results from CheckMate 238. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, v. 29, n. 17, p. 3352–3361, 1 set. 2023.

LONG, G. V. et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF -Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 19, p. 1813–1823, 9 nov. 2017.

LONG, G. V. et al. Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 391, n. 18, p. 1709–1720, 7 nov. 2024.

MENZIES, A. M. et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nature Medicine*, v. 27, n. 2, p. 301–309, fev. 2021.

PATEL, S. P. et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 9, p. 813–823, 2 mar. 2023.

REIJERS, I. L. M. et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nature Medicine*, v. 28, n. 6, p. 1178–1188, jun. 2022.

ROZEMAN, E. A. et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *The Lancet. Oncology*, v. 20, n. 7, p. 948–960, jul. 2019.

VERSLUIS, J. M. et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, v. 34, n. 4, p. 420–430, abr. 2023.

Imunoterapia neoadjuvante no tratamento de melanoma de mucosa ressecável



por Dr. Rafael Schmerling

O melanoma de mucosa é uma entidade rara e representa menos de 5% dos casos de melanoma. Ainda que o número absoluto de casos seja entre caucasianos, a incidência é maior entre asiáticos e hispânicos. Curiosamente, caucasianos tem comprometimento genital mais frequente, ao passo que entre asiáticos, predomina o acometimento sinusal e entre os hispânicos, o anorretal.¹⁻² A baixa frequência desta entidade limita um desenvolvimento mais acurado de diretrizes de tratamento, pela falta de estudos prospectivos randomizados. No passado, o tratamento se restringia a quimioterapia, cujo benefício sempre foi incerto. Entretanto, seguindo a trajetória do melanoma cutâneo, começaram a surgir dados de tratamentos baseados em imunoterapia e terapia alvo para o tratamento do melanoma de mucosa avançado. Ainda assim estes dados têm impacto mais restrito já que em grande parte são retrospectivos ou não têm comparação.³⁻⁶

O desafio para a doença localizada ou localmente avançada também é grande. O elevado risco de recidiva e morte, que supera 40%, mesmo com tumores completamente ressecados, há tempos, geram a discussão do benefício de cirurgias mutilantes. A Radioterapia mostrou-se como uma alternativa que permitia otimizar o controle local, mas não oferece ganho de sobrevida global.⁷⁻¹² A necessidade de uma terapia sistêmica adjuvante era evidente e um estudo de fase 2 apontou um benefício para o ganho de sobrevida, inclusive, com o uso de temozolamida e cisplatina,¹³ ainda que não fosse amplamente aceito.¹⁴ Um estudo de fase 3 realizado pelo mesmo grupo observou ganho de sobrevida livre de doença e sobrevida livre de doença metastática, mas não sobrevida global.¹⁵ A perspectiva de um tratamento sistêmico eficiente para pacientes com doença local de alto risco aliada ao desenvolvimento de novas terapias para o melanoma cutâneo certamente culminaria da tentativa de utilizar imunoterapia ou terapia alvo no melanoma de mucosa.

Após o estabelecimento da imunoterapia no melanoma cutâneo metastático, tivemos os estudos de terapias adjuvantes com benefícios consistentes e a seguir iniciaram os estudos clínicos para a terapia neoadjuvante. O entusiasmo para a terapia alvo neoadjuvante foi rapidamente dissipado com os dados de curta duração de benefício, a despeito de elevadas taxas de resposta.¹⁶⁻¹⁸ Por outro lado, a imunoterapia para os pacientes com melanoma cutâneo de alto risco desenvolveu-se apoiada na hipótese de que a presença do tumor na vigência do tratamento viabilizaria uma melhor apresentação antigênica.¹⁹ A exemplo de outras neoplasias, em que o tratamento neoadjuvante já era estabelecido, a observação da resposta tumoral ao tratamento se mostrou importante para a predição de sua eficácia com o importante refinamento da resposta patológica obtida a partir da análise do produto da cirurgia, essencial para o tratamento definitivo.²⁰⁻²²

A eficácia da neoadjuvância no melanoma cutâneo foi a grande motivação para uma estratégia já conhecida e tentada mesmo com quimioterapia e radioterapia.²³ Um estudo que incluiu pacientes com melanoma 36 pacientes com o diagnóstico de melanoma de mucosa localmente avançado (anorretal, urogenital, cabeça/pescoço e esofágico) receberam imunoterapia neoadjuvante com ipilimumabe e nivolumabe (78%), os demais, somente ipilimumabe ou anti-pD1 isolado. Adjuvância foi utilizada em 47% dos pacientes, incluindo radioterapia em 25%. Setenta e cinco por cento dos pacientes foram operados. Seis (17%) tiveram progressão de doença que se tornou inoperável e três (8%) recusaram cirurgia devido resposta completa e estavam sem sinais de recidiva após 36, 44 e 74 meses. A taxa de resposta global foi de 47%, sendo 23% de resposta completas. A taxa de resposta patológica completa ou quase completa foi de 26%. Ao final de 3 anos, 55% dos pacientes estavam vivos e 23% livres de recidiva. Da mesma forma que se observa na neoadjuvância, no melanoma cutâneo, o melhor parâmetro associado a sobrevida ou controle de recidiva foi a resposta completa. Ainda que este seja um estudo pequeno, os resultados observados tornam urgente a realização de estudos controlados e randomizados para responder se o benefício sugerido é real.²⁴

Aproveitando o benefício observado com a radioterapia na doença localizada e a interação sinérgica com os inibidores de checkpoint, um estudo incluiu 23 pacientes. Destes, 11 receberam radioterapia isolada para o tumor primário e 12 receberam anti-PD1 concomitante. Oito pacientes com doença metastática receberam tratamento sistêmico isolado. O controle após 1 ano das lesões monitoradas foi melhor no grupo tratado com a combinação (94%), seguido de radioterapia isolada (57%) e por último o tratamento sistêmico isolado (25%). O número limitado e a disposição dos pacientes nestes estudos impede qualquer conclusão, mas ainda assim pode nortear o desenho dos estudos futuros.²⁵

Por fim, uma estratégia recente em desenvolvimento é a combinação de anti-PD1 e antiangiogênicos (inibidores de VEGF). Um estudo com toripalimab (anti-PD1) e axitinibe (anti-VEGF) incluiu 29 pacientes com melanoma de mucosa. A taxa de resposta foi de 33%, e com uma mediana de seguimento de 34 meses, a mediana de sobrevida ainda não tinha sido atingida.²⁶ Outro estudo similar com pembrolizumabe e lenvatinibe que avaliou 15 pacientes mostrou uma taxa de resposta patológica de 40%, sendo 13%, resposta patológica completa.²⁷

O conceito de neoadjuvância não é algo novo: o tratamento pré-operatório tem como principal objetivo, a redução do risco de recaída e melhora da probabilidade de cura. Ganhos adicionais com esta estratégia são a possibilidade de uma avaliação in vivo da resposta tumoral. Pacientes que têm progressão de tratamento seguem para a cirurgia, tratamento definitivo, sem que haja maior exposição ao tratamento

e efeitos adversos. Aqueles que têm resposta mensurável clinicamente, por imagem ou ainda na avaliação histológica do produto cirúrgico têm a perspectiva de uma melhor avaliação prognóstica. O impacto da reposta patológica é conhecido a muitos anos com o tratamento de osteossarcoma, câncer de mama e, mais recentemente, com melanoma cutâneo. A raridade dos melanomas de mucosa levará a uma

demora significativa para que tenhamos respostas definitivas, como qual regime, duração e indicação, por dependerem de estudos randomizados. Ainda assim, discussões individualizadas que envolvam os diversos especialistas relacionados ao cuidado do paciente em questão provavelmente trarão a neoadjuvância como alternativa para pacientes com melanoma de mucosa, ainda que seja experimental por enquanto. ●

Referências

1. Sergi MC, Filoni E, Triggiano G, Cazzato G, Internò V, Porta C, Tucci M. Mucosal Melanoma: Epidemiology, Clinical Features, and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2023 Nov;25(11):1247-1258.
2. Paolino G, Podo Brunetti A, De Rosa C, Cantisani C, Rongioletti F, Carugno A, Zerbinati N, Valenti M, Mascagni D, Tosti G, Mercuri SR, Pampena R. Anorectal melanoma: systematic review of the current literature of an aggressive type of melano
3. Sheng X, Yan X, Chi Z, et al. Axitinib in Combination With Toripalimab, a Humanized Immunoglobulin G(4) Monoclonal Antibody Against Programmed Cell Death-1, in Patients With Metastatic Mucosal Melanoma: An Open-Label Phase IB Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2987-99
4. Shoushtari AN, Wagstaff J, Ascierto PA, et al. CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *J Clin Oncol* 2020;38: abstr 10019.
5. Nakamura Y, Namikawa K, Yoshikawa S, et al. Anti-PD-1 antibody monotherapy versus anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 combination therapy as first-line immunotherapy in unresectable or metastatic mucosal melanoma: a retrospective, multicenter study of 329 Japanese cases (JMAC study). *ESMO Open* 2021;6:100325.
6. Steeb T, Wessely A, Petzold A, et al. c-Kit inhibitors for unresectable or metastatic mucosal, acral or chronically sun-damaged melanoma: a systematic review and one-arm meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2021;157:348-57.
7. Moozar KL, Wong CS, Couture J. Anorectal malignant melanoma: treatment with surgery or radiation therapy, or both. *Can J Surg.* 2003 Oct;46(5):345-9.
8. Kelly P, Zagars GK, Cormier JN, Ross MI, Guadagnolo BA. Sphincter-sparing local excision and hypofractionated radiation therapy for anorectal melanoma: a 20-year experience. *Cancer.* 2011 Oct 15;117(20):4747-55.
9. Hanaoka Y, Tanemura A, Takafuji M, et al. Local and disease control for nasal melanoma treated with radiation and concomitant anti-programmed death 1 antibody. *J Dermatol* 2020;47:423-5.
10. Grant-Freemantle MC, Lane O'Neill B, Clover AJP. The effectiveness of radiotherapy in the treatment of head and neck mucosal melanoma: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2021 Jan;43(1):323-333.
11. Sun S, Zhang Y, Huang X et al. Sinonasal mucosal melanoma: Is there a need for elective neck irradiation? *Radiother Oncol.* 2023 Aug;185:109642.
12. Scheurleer WFJ, van de Velde LJ, Devriese LA, de Ridder M, Louwman MWJ, Breimer GE, de Bree R, van Dijk BAC, Rijken JA. Sinonasal mucosal melanoma in The Netherlands between 2001 and 2021: a clinical and epidemiological overview of 320 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024 Oct;281(10):5437-5446.
13. Lian B, Si L, Cui C, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:4488-98.
14. Wong DL, Glazer ES, Tsao M, Deneve JL, Fleming MD, Shibata D. Impact of adjuvant therapies following surgery for anal melanoma. *Am J Surg.* 2022 Jun;223(6):1132-1143.
15. Lian B, Cui C, Si L et al. Adjuvant temozolomide plus cisplatin versus high-dose interferon alpha-2b in resected mucosal melanoma: A randomized, multicenter, controlled, phase III trial. *J Clin Oncol* 40, 2022 (suppl 16; abstr 9578)
16. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Feb;19(2):181-193.

17. Long GV, Saw RPM, Lo S, et al. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, BRAFV600 mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):961-971.

18. Blankenstein SA, Rohaan MW, Klop WMC, et al. Neoadjuvant Cytoreductive Treatment With BRAF/MEK Inhibition of Prior Unresectable Regionally Advanced Melanoma to Allow Complete Surgical Resection, REDUCTOR: A Prospective, Single-arm, Open-label Phase II Trial. *Ann Surg.* 2021 Aug 1;274(2):383-389.

19. Patel SP, Othus M, Chen Y et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023 Mar 2;388(9):813-823.

20. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med* 2021;27:301-9.

21. Versluis JM, Menzies AM, Sikorska K et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Ann Oncol.* 2023 Apr;34(4):420-430.

22. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2024 Jun 2. doi: 10.1056/NEJMoa2402604. Epub ahead of print.

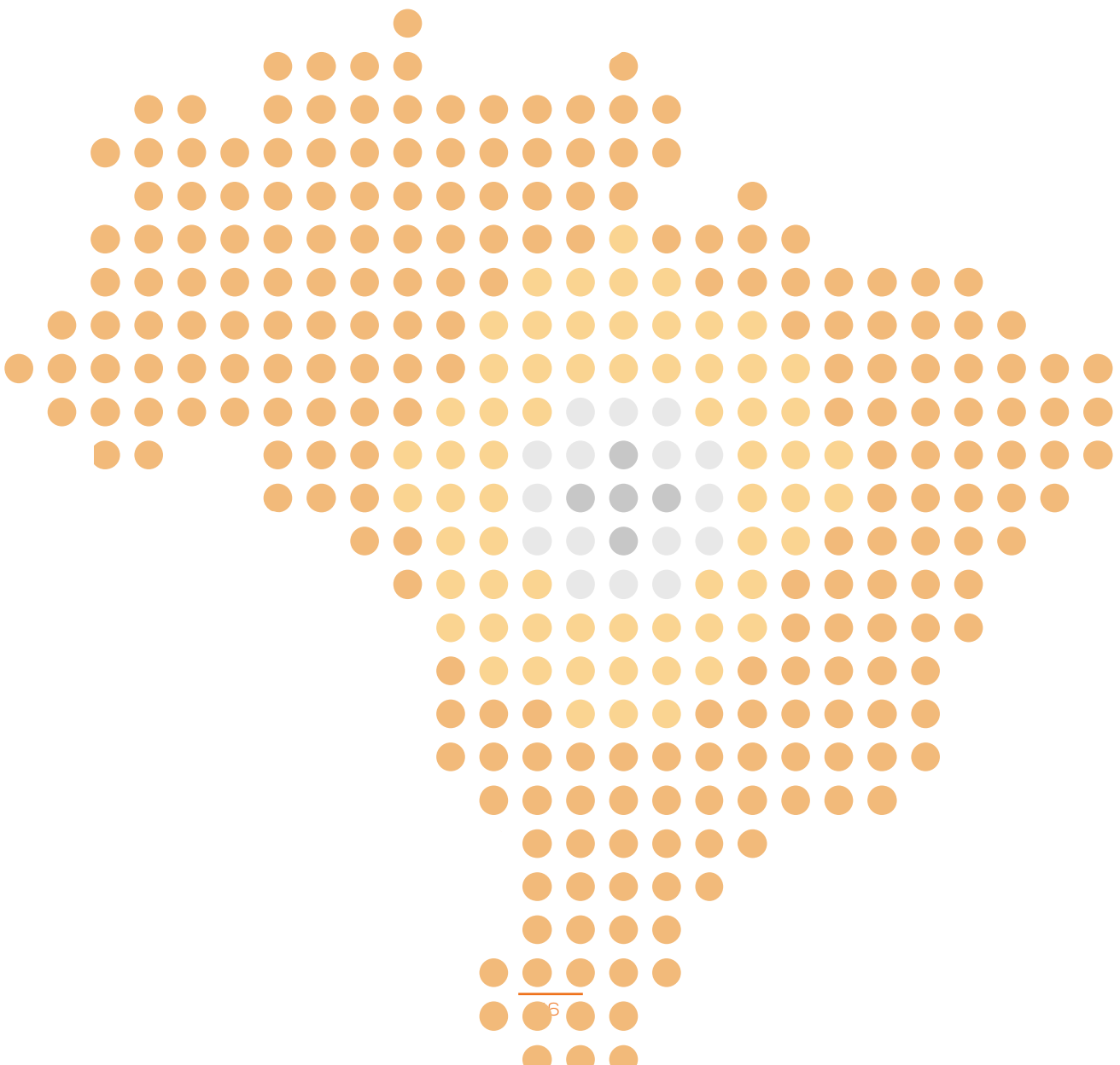
23. Su M, Zhu L, Luo W, Wei H, Zou C. Primary anorectal malignant melanoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy and sphincter-sparing surgery: a case report. *Oncol Lett* 2014; 7:1605–1607.

24. Ho J, Mattei J, Tetzlaff M et al. Neoadjuvant Checkpoint inhibitor immunotherapy for resectable mucosal melanoma. *Front. Oncol.* 2022; 12: 1001150.

25. Kim HJ, Chang JS, Roh MR, et al. Effect of Radiotherapy Combined With Pembrolizumab on Local Tumor Control in Mucosal Melanoma Patients. *Front Oncol* 2019;9:835.

26. Lian B, Li Z, Wu N et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant anti-PD-1 (toripalimab) combined with axitinib in resectable mucosal melanoma. *Ann Oncol.* 2024 Feb;35(2):211-220.

27. Mao L, Si L, Dai J et al. NeoPlus: A phase II study of neoadjuvant lenvatinib and pembrolizumab in resectable mucosal melanoma. *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr 9514)



Biomarcadores no tratamento neoadjuvante em melanoma: experiência do AC Camargo Cancer Center



por Dr. Milton Barros

A imunoterapia neoadjuvante com bloqueadores de checkpoints imunológicos surgiu como uma abordagem promissora, permitindo o tratamento precoce da doença micrometastática, a redução da carga tumoral antes da cirurgia e a potencialização das respostas das células T específicas do tumor. Os estudos SWOG S1801 e NADINA demonstraram que essas premissas da terapia neoadjuvante se traduziram em ganho significativo de sobrevida livre de evento quando comparada à cirurgia seguida de anti-PD1 adjuvante, com redução de risco variando de 42-68%. A despeito desse benefício, aproximadamente 1/3 dos pacientes não se beneficiarão dessa estratégia, sendo classificados como não respondedores na avaliação anatomopatológica ou apresentando progressão de doença durante a neoadjuvância.^{1,2}

Portanto, compreender os mecanismos imunológicos que determinam a resposta ao tratamento e identificar os pacientes que mais se beneficiarão da terapia neoadjuvante, antes mesmo de seu início, é essencial. Os biomarcadores imunomoduladores podem ter o potencial de prever a resposta patológica, fornecer insights sobre os mecanismos de resistência à doença e antecipar o risco de toxicidade imunológica.

O estudo "Mecanismos Imunológicos e Biomarcadores Preditivos Relacionados à Resposta à Imunoterapia Neoadjuvante no Melanoma Estágio III" investiga os fatores imunológicos que influenciam a resposta ao tratamento com inibidores de checkpoints imunológicos em pacientes com melanoma em estágio avançado.³

O estudo incluiu 11 pacientes com melanoma estágio III tratados no AC Camargo Cancer Center, os quais receberam inibidores de checkpoint imunológico como pembrolizumabe (anti-PD-1) ou a combinação de nivolumabe e ipilimumabe (anti-PD-1 e anti-CTLA-4). Para avaliar a resposta ao tratamento, foram realizados exames de sangue (perfil imunológico sistêmico por citometria de fluxo e ensaios de citocinas), biópsias dos linfonodos metastáticos para estudar o microambiente tumoral e exames de imagem segundo os critérios RECIST 1.1. A principal medida de eficácia foi a resposta patológica, definida pela ausência ou baixa quantidade de células tumorais viáveis no tecido ressecado após a imunoterapia (resposta patológica maior: <10% de células tumorais viáveis).

Os resultados revelaram que pacientes que responderam ao tratamento apresentavam níveis elevados das quimiocinas CTACK (CCL27) e CXCL9 antes do início da terapia. Esses biomarcadores, que desempenham papéis na ativação e recrutamento de células T para o tumor, permaneceram elevados após três semanas de tratamento nos pacientes respondedores. A análise estatística mostrou que esses fa-

tores tinham alta sensibilidade e especificidade para prever a resposta à imunoterapia, tornando-se potenciais ferramentas preditivas (área sob a curva de 0,95 para ambos os marcadores no tempo 0, antes do início da imunoterapia).

Outro achado importante foi a correlação entre a expressão da molécula CD95 (Fas) em linfócitos T CD8+ e uma melhor resposta ao tratamento. O CD95 é tradicionalmente associado à apoptose celular, mas também pode estar envolvido na ativação e proliferação das células T. Pacientes respondedores apresentaram uma maior frequência de células CD95+, sugerindo que esse marcador pode indicar um perfil imunológico mais preparado para atacar o tumor. No entanto, quando o CD95 era coexpresso com PD-1 ou CD161, o prognóstico se tornava pior, possivelmente devido à exaustão imunológica dessas células.

Por outro lado, a presença elevada de PD-1, CD161 e PD-L2 em diferentes tipos celulares foi associada a uma pior resposta à imunoterapia. Pacientes não respondedores tinham uma maior expressão dessas moléculas em células NK, linfócitos T CD4+ e CD8+, além de células B e monócitos. Esses marcadores estão envolvidos em processos imunossupressores e exaustão celular, indicando um microambiente tumoral menos favorável à resposta imunológica. A análise do microambiente dos linfonodos metastáticos também reforçou esse achado, mostrando que pacientes não respondedores tinham um aumento na expressão de PD-1, TIM-3 e CTLA-4, caracterizando um perfil imunológico exausto tanto no sangue periférico quanto no tumor.

Esses achados têm implicações clínicas significativas, pois sugerem que a avaliação dos níveis de quimiocinas no sangue e a caracterização do perfil imunológico dos pacientes antes do início do tratamento podem ajudar na tomada de decisão terapêutica. A identificação precoce de pacientes com maior risco de resistência à imunoterapia pode permitir ajustes no protocolo de tratamento, como a combinação de diferentes estratégias imunoterapêuticas ou o uso de terapias alternativas.

Em conclusão, o estudo destaca a relevância das quimiocinas CTACK e CXCL9 como potenciais biomarcadores preditivos para a resposta à imunoterapia neoadjuvante no melanoma estágio III. Além disso, a expressão de CD95 em linfócitos T CD8+ se mostrou um indicador positivo, enquanto os marcadores PD-1, CD161 e PD-L2 estiveram associados a piores desfechos. Esses achados podem contribuir para a personalização do tratamento, melhorando a eficácia da imunoterapia e reduzindo os riscos para pacientes que provavelmente não responderiam à estratégia neoadjuvante. Contudo, são necessários estudos adicionais em amostras maiores para validar esses biomarcadores e integrá-los à prática clínica de forma eficaz. ●

Referências

1. PATEL, Sapna M.; OTHUS, Melinda; PRIETO, Victor; et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 1, p. 813-823, 2023. Disponível em: . Acesso em: 9 mar. 2025.
2. BLANK, Christian U.; LUCAS, Minke W.; SCOLYER, Richard A.; et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 389, n. 5, p. 456-467, 2024. Disponível em: . Acesso em: 9 mar. 2025.
3. FIGUEIREDO, Amanda Braga et al. Immune mechanisms and predictive biomarkers related to neoadjuvant immunotherapy response in stage III melanoma. *Heliyon*, v. 10, n. 12, e32624, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e32624>. Acesso em: [09/03/2025].

Ombudsman



por Dr. Renato Bakos

Caros colegas,

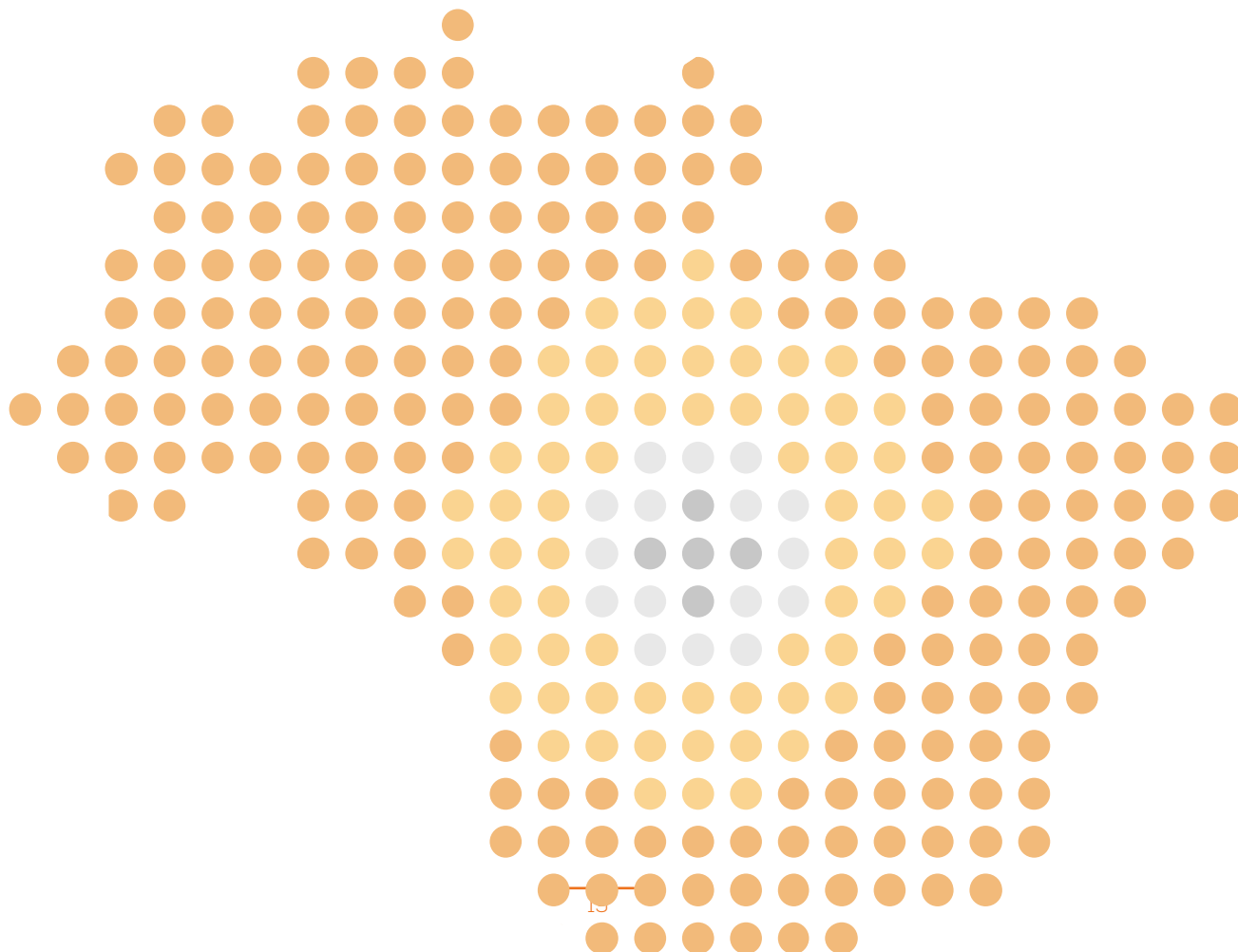
Nesta edição do boletim, temos acesso a uma coleção de artigos que aborda um dos temas mais palpitantes no tratamento do melanoma na atualidade. A discussão acerca da utilização da neoadjuvância com diferentes agentes no manejo do melanoma ganhou novos capítulos através de publicações recentes.

Hoje o tratamento do melanoma avançado implica em protocolos, por vezes, prolongados, com custos significativos envolvidos. Não há dúvidas de que os avanços terapêuticos que estamos observando podem auxiliar a otimizar

recursos em uma parcela destes pacientes. A neoadjuvância demanda um entrosamento entre o grupo multidisciplinar de profissionais que acompanha e trata pacientes com melanoma. Nossos colegas especialistas trazem detalhes da terapêutica e do seu seguimento. Imperdível a leitura!

Com toda certeza, este assunto estará em pauta na Conferência Nacional de Melanomas que se aproxima! Não deixe de participar e prestigiar o maior evento do GBM em Porto Alegre. A capital dos gaúchos está preparada para recebê-los com sua tradicional hospitalidade!

Ótima leitura a todos. ●





GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA

www.gbm.org.br