

A UTILIZAÇÃO DA IMUNOTERAPIA BASEADA NO VÍRUS ONCOLÍTICO (TALIMOGENE LAHERPAREPVEC – T-VEC) COMO TRATAMENTO PARA O MELANOMA

LAILA MARINA SOUZA ARAÚJO; RAQUEL CASTRO DOS SANTOS SILVA;
CHRISTIAN OLIVEIRA DE SOUZA

RESUMO

Introdução: O melanoma é um tipo de câncer que advém de alterações genéticas atípicas nos melanócitos e é potencialmente relevante pela sua notável capacidade metastática no organismo. Diante disto, a utilização da imunoterapia baseada no uso dos vírus oncolíticos tem tido ênfase no tratamento do melanoma sobretudo pelo seu eficaz mecanismo de ação e posterior indução da resposta imunológica antitumoral. **Objetivo:** O objetivo central é descrever a utilização da imunoterapia T-VEC para o tratamento do melanoma que é atualmente o primeiro e único vírus aprovado para o tratamento do melanoma em estágio IIIB- IVM1a. **Metodologia:** Com base no exposto, o atual trabalho se trata de uma revisão de literatura elaborado com base na metodologia PICO e com linha temporal centrada em trabalhos publicados entre os anos de 2010 a 2021. **Discussão:** O T-VEC se trata de um vírus herpes simplex tipo I (HSV-1) geneticamente modificado para favorecer sua seletividade e atuação. Os ensaios clínicos realizados afirmam que T-VEC é injetado localmente no tumor para que infectem preferencialmente as células cancerígenas ali presentes. Os resultados encontrados nas pesquisas com a monoterapia do T-VEC foram promissores, principalmente por conta da baixa toxicidade, boa sobrevida geral e bom prognóstico. **Considerações finais:** Desse modo, maiores expectativas são vistas na combinação de duas imunoterapias, a terapia oncolítica e inibidores de checkpoints nos quais estudos foram feitos e ainda estão sendo desenvolvidos. Embora tal terapia apresente efeitos adversos moderados e desafios relacionados a atividade efetora viral que ainda não estejam claramente solucionados, mais pesquisas devem ser executadas para que esta técnica seja ainda mais otimizada e com maiores taxas de resposta completa e melhor sobrevida.

Palavras-chave: Câncer; Monoterapia; Células; Gene.

ABSTRACT

Introduction: Melanoma is a type of cancer that comes from atypical genetic changes in melanocytes and is potentially relevant for their outstanding metastatic ability in the body. In view of this, the use of immunotherapy based on the use of oncolytic viruses has been emphasized in the treatment of melanoma, mainly due to its effective mechanism of action and subsequent induction of an antitumor immune response. **Objective:** Main objective is to describe the use of T-VEC immunotherapy for the treatment of melanoma, which is currently the first and only virus approved for the treatment of stage IIIB-IVM1a melanoma. **Methods:** Based on the above, the current work is a literature review based on the PICO methodology and with a timeline centered on works published between the years 2010 to 2021. **Discussion:** T-VEC is a herpes simplex virus type I (HSV-1) genetically modified to favor its selectivity and performance. The clinical trials carried out state that T-VEC is injected locally into the tumor so that they preferentially infect the cancer cells present there. The results found show that T-VEC monotherapy was promising, mainly due to its low toxicity, good overall survival and good prognosis. **Final Considerations:** Thus, greater expectations are seen in the combination of two immunotherapies, oncolytic therapy and checkpoint inhibitors in which studies have been done and are still being developed. Although such therapy presents moderate adverse effects and challenges related to viral effector activity that are not yet clearly resolved, more research must be carried out so that this technique is even more optimized and with higher

Key Words: Cancer; Monotherapy; Cells; Gene.

INTRODUÇÃO

O melanoma é um dos tipos de câncer que equivale a 3% de todas as neoplasias malignas registradas no país. Quando diagnosticado de forma precoce, o prognóstico da patologia pode ser classificado como bom. Ultimamente, houve uma melhora significativa na sobrevivência dos pacientes acometidos com melanoma, principalmente devido à detecção precoce do tumor e à admissão de medicamentos inovadores imunoterápicos (INCA, 2021).

Assim como este câncer é encontrado na camada basal da epiderme, o mesmo pode ser identificado em regiões de mucosa, como a mucosa genital, gastrointestinal superior, cavidade oral, a túnica vascular do olho assim como também as leptomeninges. A pigmentação nos melanomas apresenta-se comumente em lesões que são vermelhas ou rosas. Eles podem passar por um processo adaptativo de mimetização de outras lesões benignas ou malignas da pele (KIBBI et al., 2016). Dos principais achados clínicos do melanoma, destacam-se alterações visíveis nos nevos como o crescimento notório, morfologia assimétrica, mudança na pigmentação, superfície elevada e irregular, inflamação local acompanhada de dor, prurido, havendo ou não sangramentos e o surgimento de ulcerações superficiais (VILANOVA et al., 2013).

Dentre os fatores de riscos associados ao melanoma, vale ressaltar um fator que apresenta um potencial significativo para a formação e progressão do melanoma maligno, a exposição dos raios ultravioletas (UV) como um fator de risco ambiental, onde a exposição a esses raios causa um efeito genotóxico (RASTRELLI et al., 2014). Os fatores inerentes ao indivíduo tal como a susceptibilidade genética, histórico familiar e características dos nevos melanocíticos, sejam eles congênitos ou adquiridos, também podem aumentar a possibilidade de desenvolvimento do melanoma (LEONARDI et al., 2018).

Nos dias atuais as terapias convencionais para o tratamento do câncer estão baseadas em cirurgias, quimioterapias e radioterapias. Porém, mesmo com a capacidade e potencial de cura apresentadas por elas, essas modalidades mostram algumas limitações relacionadas a sua eficácia, como toxicidade e escassez da durabilidade na resposta, em destaque o caso da 10 quimioterapia e o crescimento da resistência aos fármacos que são utilizados na mesma (SIMPSON et al., 2016).

Com o decorrer do tempo, o conhecimento a respeito sobre o sistema imune e como ele lida com as neoplasias proporcionou novos métodos para o tratamento do câncer, métodos estes, submetidos ainda sob diversos estudos científicos com o intuito de fundamentar cada vez mais

biomarcadores. Contudo, é de certa forma promissor que a aplicação da imunoterapia contra o câncer se intensifique de forma mais abrangente e que proporcione benefícios a uma maior diversidade de pacientes acometidos pelo câncer (JORGE, 2019). Nos últimos anos, diversas terapias sistêmicas foram desenvolvidas associadas a terapia do melanoma avançado e metastático (ROBERT et al., 2014); (LARKIN et al., 2014).

Nos modelos pré-clínicos e clínicos de tumores, a terapia com vírus oncolíticos tem tido efetividade, por mostrar evidências clínicas de sua eficácia terapêutica, tanto nos ensaios clínicos de fases iniciais como também nos tardios, manuseando uma grande diversidade de vetores virais, sendo eles: adenovírus, herpes vírus simples, entre outros (AURELIAN, 2013).

O Talimogene laherparepvec (T-VEC) é o primeiro e único vírus oncolítico aprovado para o tratamento do melanoma metastático irresssecável. Após a realização de ensaios clínicos, inicialmente foi aprovado em 2015 pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos e posteriormente pela European Medicines Agency (EMA), Australia's Therapeutic

Goods Administration (TGA), Swiss Agency for Therapeutic Products, e Israel's Ministry of Health (HAMID et al., 2019). Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é descrever a utilização da imunoterapia T-VEC para o tratamento do melanoma.

MATERIAIS E MÉTODOS

Questão norteadora

A pergunta de pesquisa elaborada com base na estratégia de PICO (P- Paciente ou problema, I- intervenção, C- controle ou comparação e O- desfecho) para a realização desta atividade sistemática foi: Quais seriam as vantagens e desvantagens da utilização da imunoterapia com o vírus oncolítico T-VEC (Talimogene laherparepvec) no tratamento do melanoma?

Estratégia de busca

Se trata de uma pesquisa exploratória de caráter descritivo baseada nos artigos encontrados em bases de dados do PubMed, SciELO e INCA para estudos sobre a imunologia e patologia com o intuito de obter enriquecimento teórico e também adquirir informações sobre imunoterapias principalmente voltadas ao vírus oncolítico T-VEC utilizado na abordagem terapêutica para o melanoma e os seus mecanismos de ação. Os idiomas dos artigos utilizados foram o inglês e português. O corte temporal estabelecido foi de 11 anos, sendo de 2010 a 2021 e o período de busca entre os meses de fevereiro até junho de 2021.

Os descritores utilizados foram pesquisados conjuntos ao operador booleano “and”, ambos reconhecidos pela MeSH (Medical Subject Headings), obtendo as seguintes associações:

“Melanoma and T-VEC”, “Melanoma and immunotherapy”, “Melanoma and oncolytic virus”, “Monotherapy and T-VEC”, “Immunotherapy and T-VEC”, “Checkpoint Inhibitors and TVEC”, “Checkpoint Inhibitors and Oncolytic Virus and TVEC”, “Cutaneous melanoma and TVEC” e “Pathology melanoma and T-VEC”. Na língua portuguesa, a combinação pesquisada foi “Epidemiologia e Melanoma”.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Para auxiliar na triagem da pesquisa de artigos científicos foram pré-definidos critérios de inclusão e exclusão, sendo inclusos (1) artigos científicos que abordavam diretamente sobre os mecanismos e monoterapia com vírus oncolítico Talimogene Laherparepvec no tratamento do melanoma, (2) artigos que abrangeram dados de estudos clínicos *in vitro* e *in vivo* realizados com o T-VEC, (3) artigos científicos que discorrem sobre o melanoma, seus estágios e classificação, (4) artigos que tratavam sobre as demais imunoterapias como recurso terapêutico para o melanoma, (5) artigos que se referem as terapias convencionais comumente utilizadas para o melanoma como quimioterapia, radioterapia e cirurgia e seus efeitos adversos, (6) artigos divulgados nos idiomas inglês e português. Como principais critérios de exclusão têm-se a (1) remoção de artigos que explorem outros tipos de cânceres se não o melanoma, (2) que estejam fora da linha do tempo determinada para a pesquisa deste trabalho (11 anos), (3) artigos que abordem outros tipos de vírus oncolítico como foco principal, (4) conteúdos oriundos dos capítulos de livros e pesquisas não finalizadas, (5) publicações duplicadas.

Uma revisão de literatura e duas pesquisas experimentais utilizadas se encontram fora da linha temporal estabelecida, porém foram selecionadas pelo alto grau de relevância para realização deste trabalho.

Extração de dados e síntese

O reconhecimento e seleção dos artigos foi realizado em três estágios: (1) execução de leitura dos títulos, (2) leitura dos resumos escolhidos e exclusão dos que apresentavam temática fora do predefinido e dos padrões estabelecidos, (3) leitura dos estudos selecionados nos estágios anteriores e separação daqueles que se encaixam nos padrões estabelecidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características e classificação do Melanoma

Os melanócitos, responsáveis pela produção de melanina, tem sua origem localizada em células da crista neural. Depois de formados, migram para a camada basal da epiderme na pele (DUPIN et al., 2018). Além da pele, uma proporção é direcionada para outras regiões do corpo

como as superfícies de mucosa, úvea e meninges (KOZOKSVA et al., 2016). O melanoma maligno surge a partir de evidências destes melanócitos apresentando características geneticamente mutantes e atípicas (LARRIBÈRE & UTIKAL, 2019).

No melanoma cutâneo, a histopatologia é identificada por um acréscimo de melanócitos atípicos e células de melanoma na epiderme ou derme. É na epiderme onde é notado de forma elevada os melanócitos atípicos, essa condição é denominada de disseminação de pagetóides, podendo ocorrer também melanócitos atípicos recorrentes conforme ocorre a junção dérmico-epidérmica, intitulada de proliferação lentiginosa (ELDER, 2015).

Quando o melanoma cutâneo (CM) é detectado previamente as chances de cura passam a ser maiores, há fatores de riscos para o desenvolvimento deste melanoma, como as queimaduras de pele associadas à exposição solar e o histórico familiar que é relacionado ao melanoma maligno familiar (CUST et al., 2011). Inicialmente ele é diagnosticado por meio de uma análise visual na pele, através de parâmetros como a cor, assimetria, borda, diâmetro e a evolução da lesão (HERSCHORN, 2012).

O melanoma é considerado como o terceiro câncer de pele que mais é comum na população, sendo considerado um dos maiores números de óbitos pelo mesmo, nos Estados Unidos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). No Brasil, o melanoma é o tipo de câncer de pele mais incidente no país, sendo o mais agressivo (INCA, 2014) (LIMA et al., 2015). No ano de 2015, cerca de 3,47 casos novos incidentes por 100 mil habitantes, sendo eles homens. Mulheres tiveram um índice de 3,07. Taxas de mortalidade foram evidenciadas em 1,22 óbitos em 100 mil habitantes para homens e 0,86 sendo mulheres. Inúmeras pessoas estão expostas aos fatores de riscos, porém, para os profissionais que exercem atividades ao ar livre, como por exemplo agricultura e construção civil, são mais suscetíveis à possibilidade de alta incidência da exposição solar (SANTOS & SOUZA., 2019). A estimativa de casos para o câncer de pele melanoma no Brasil em homens no ano de 2020 foi de 4.200 novos casos nos estados, enquanto em mulheres no mesmo ano, foram de 4.250 novos casos (INCA, 2020).

Os estágios tanto clínicos quanto patológicos do câncer melanoma são importantes para auxiliar no prognóstico e nos desfechos oncológicos (CHOPRA et al., 2020). A utilização de uma biópsia adequada e histórico clínico do paciente pode vir a facilitar o diagnóstico patológico e prognóstico. Geralmente, tais fatores implicam na espessura do tumor, taxa mitótica, ulcerações, lesões microssatélites, nódulos de satélite macroscópicos, invasão linfovascular e linfócitos infiltrados em tumores (TILs), além de neurotropismo, às margens da lesão e a regressão tumoral (SCOLYER et al., 2019) (SMOLLER et al., 2017).

Assim como ocorre em outras neoplasias, o estadiamento do melanoma é distribuído em quatro estágios, considerando os estágios I e II para o melanoma primário que é clinicamente

localizado, estágio III para indivíduos com metástases loco-regionais e o estágio IV para quadros de metástases à distância (SCOLYER et al., 2019).

O grupo T vai da classificação T1 a T4, sendo definida a partir da espessura do tumor, além de ser subdividida em “a” ou “b” baseada na ausência ou na presença de ulceração na lesão, respectivamente, apresentando características referentes ao tumor primário (CINTOLO et al., 2013); (GREEN et al., 2012).

O grupo N que apresenta detalhes relacionados aos linfonodos regionais possui como subcategorias “a” e “b” as doenças nodais clinicamente ocultas identificadas por linfonodos sentinelas e as clinicamente notórias identificadas por exames clínicos ou de imagem, respectivamente. As lesões não nodais foram incorporadas no estadiamento N como subcategoria “c”, representando as micrometástases localizadas ou lesões classificadas como satélites ou em trânsito (KEUNG & GERSHENWALD, 2018).

Quanto à classificação M, o seu critério de definição é a localização das metástases no organismo do paciente. Referente a sua subcategorização, a M1a indica a ocorrência de metástase não visceral como as cutâneas nodais, tendo um melhor prognóstico. A M1b inclui o grupo de pacientes com metástases pulmonares, com prognóstico intermediário. M1c caracteriza-se por pacientes com metástases em locais diferentes da pele, pulmão ou sistema nervoso central podendo comprometer qualquer outro órgão e de pior prognóstico. Foi adicionada a subcategoria M1d que agrupa pacientes que apresentam metástases no sistema nervoso central que possuam ou não outras metástases. Além disto, todas as subcategorias do estadiamento M passam a ser ramificadas em “0” e “1” tendo como referência o nível de lactato desidrogenase sérica, sendo “0” níveis normais e “1” LDH elevado (RAMALINGAM & ALLAMANENI, 2019).

Quando é feita a combinação desses fatores “TNM” é possível encaixar os pacientes de forma que eles fiquem atribuídos a estes agrupamentos de estágios que estão diretamente associados à sobrevida e ao prognóstico destes pacientes (BARTLETT & KARAKOUSIS, 2015).

A cirurgia oncológica é um dos métodos de maior utilidade e de entrada, que é um tratamento para o câncer baseado em seu mecanismo de ação na retirada do tumor por meio de operação, objetivando a remoção completa do tumor. A terapia cirúrgica é indicada para casos de estágio inicial da doença, onde ela pode ser controlada e curada por intermédio desse tratamento a fim de prevenir futuras progressões. Nos dias atuais é considerada um suporte para o tratamento da doença, interligada com a quimioterapia e a radioterapia, vale ressaltar que o ato cirúrgico para meios curativos, é utilizado somente quando há a detecção precoce do tumor.

considerando assim viável a retirada total do mesmo (INCA, 2019).

A quimioterapia é um tratamento que atua por intermédio de fármacos contra o câncer. Os medicamentos após serem injetados no paciente misturam-se com o sangue, sendo assim, conduzido por todo o corpo, destruindo todas as células cancerígenas da composição do tumor e impedindo também a sua migração (INCA, 2018). A radioterapia utiliza para suas finalidades radiação ionizante, que é um tipo de energia que ao contato com as células tumorais têm capacidade de destruir ou impedi-las, sendo assim, podendo levar a cura (desaparecimento do tumor) ou manter a doença controlada, principalmente sendo utilizada como terapia adjuvante após o procedimento cirúrgico, erradicando as células cancerígenas indetectáveis (RUTKOWSKI et al., 2010) (INCA, 2019).

Apesar de ainda ser considerado um desafio à saúde pública principalmente por conta do seu índice de mortalidade e grande capacidade de metástase, tem-se atualmente uma melhor compreensão a respeito desta patologia e da sua interatividade com o sistema imunológico havendo então uma maior objetividade na pesquisa do alvo terapêutico, avistando também uma toxicidade reduzida (HEPNER, 2017); (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016).

Imunoterapia para o tratamento do melanoma

O sistema imunológico possui capacidade de reconhecer e destruir células cancerígenas. O conhecimento deste potencial foi obtido através da observação da regressão de algumas variedades de sarcomas. Por intermédio dessas evidências o conceito de imunovigilância foi esclarecido, no qual as células T mostram sua habilidade de reconhecimento das proteínas tumorais no momento em que estão conectadas ao complexo de histocompatibilidade (MHC) presentes nas células apresentadoras de antígeno (APC) (SHARMA A et al., 2018). Um dos motivos que facilita a ocorrência do escape imunológico é o sinal inibitório perante as células T, que resulta na redução da síntese das citocinas, por exemplo, o Interferon-gama (IFN- γ), ocorrendo um acréscimo de apoptose em células T e a diminuição da multiplicação e ativação das células T efectoras. Esse sinal inibitório é desencadeado como consequência da interação do receptor inibitório PD-1 (Receptor de Morte Programada 1) expresso em linfócitos T e os seus ligantes PD-L1 e PD-L2 presentes fisiologicamente nas células apresentadoras de antígenos e patologicamente em diversos tumores humanos (SHALAPOUR et al., 2015).

O desenvolvimento das imunoterapias para o combate ao câncer, tiveram como embasamento teórico estudos relacionados aos mecanismos de escape dos tumores. Tal terapia influencia o sistema imune para realizar a reativação da resposta imunológica antitumoral e ultrapassar as vias que geram o escape (THOMPSON JA, 2018). Relevantes avanços científicos

foram realizados no âmbito do tratamento para o melanoma metastático na busca de estratégias

cada vez mais direcionadas como as terapias oncovirais, ditas como uma classe terapêutica promissora (TRAGER et al., 2020).

A Terapia Oncolítica e mecanismos de ação

Atualmente, diversas espécies virais são estudadas em variados níveis de investigação para serem utilizadas no ramo da oncologia (RAJA, 2018); (TRAGER et al., 2020). Nesta terapia são utilizados os vírus oncolíticos, que se referem aos vírus nativos ou projetados que são geneticamente modificados com o intuito de aumentar o tropismo tumoral e infectar de forma seletiva ou preferencial as células neoplásicas provocando a lise das mesmas. O principal objetivo após a injeção desses vírus no organismo do paciente é de induzir a geração de uma resposta imunológica local e sistêmica contra as células afetadas sem a produção de efeitos adversos significativos (MAROUN et al., 2017). Sendo assim, a preeminência da imunoterapia oncolítica com relação às demais terapêuticas, irá depender da sua especificidade em oposição às células tumorais e não somente as células que estejam em processo de replicação. Esses vírus oncolíticos tendem a reconstituir ou potencializar o sistema imunológico antitumoral que se mostra ineficaz no momento da disseminação do câncer. Desta forma, os demais mecanismos imunológicos como a resposta inata ativada por meio dos vírus oncolíticos se torna potencial para o tratamento da enfermidade (RAJA, 2018) (TRAGER et al., 2020).

Assim, existem evidências de que possa haver uma redução ou até mesmo eliminação das células que não foram infectadas com o vírus (KAUFMAN et al., 2015). Cada vírus oncolítico é dependente da disposição de receptores celulares de superfície para que possam vir a introduzir-se na célula cancerosa (KOHLHAPP & KAUFMAN, 2016). Os vírus também podem apresentar certa superioridade com relação ao tumor e seus mecanismos de tolerância, tendo potencial de favorecer a infecção viral e a morte de células que não estejam sob proteção imunológica. Ademais, podem promover a ativação e especificação das células imunes e propiciam o fim da angiogênese (RUSSELL et al., 2012). Vários fatores devem ser considerados para que o mesmo seja eficiente, como a sua estabilidade *in vivo* (FU et al., 2019).

Breitbach e colaboradores sinalizam a relevância no desenvolvimento e utilização de uma terapêutica de potencial disseminação sistêmica e regional particularmente em doenças metastáticas. A utilização da viroterapia almeja principalmente a especificidade ao tumor maligno e reduzir ao mínimo a presença de efeitos colaterais, evitando que as células saudáveis sejam atingidas diferindo da quimioterapia por exemplo, servindo também para estimulação imunológica (SEYMOUR, 2016). Deste modo, Raja e colaboradores sugerem que este sistema de imunomodulação assegura um novo momento para imunoterapia contra neoplasias malignas, com menor toxicidade, maior seletividade, especificidade e sobrevida.

O primeiro vírus oncolítico clinicamente aprovado após testes foi o Talimogene laherparepvec (T-VEC), no qual trata-se de um vírus herpes simplex tipo I geneticamente modificado (HSV) (REHMAN et al., 2016). Até o momento o T-VEC consiste na única terapêutica com a utilização de vírus oncolítico aprovada para o tratamento do melanoma no ano de 2015 pela Agência Médica Europeia (EMA) e pela Food and Drug Administration (FDA), tendo como nome comercial Imlygic (TRAGER et al., 2020). Conry e colaboradores atestaram em sua pesquisa que a utilização desta terapia oncolítica tornou-se uma opção influente para o tratamento de rotina do melanoma metastático irresssecável e que também tem sido estudado para ser utilizado como terapia neoadjuvante no melanoma e outros tipos de câncer.

Geralmente este vírus oncolítico é injetado localmente na lesão tumoral do paciente e, então, seletivamente reconhece, infecta e destrói células malignas com efeitos mínimos em células humanas normais (MESSERSCHMIDT et al., 2016). Kohlhapp e Kaufman esclarecem em seu estudo que o potencial seletivo, lítico e de indução da resposta imune tumoral é resultante das alterações genéticas realizadas no vírus HSV-1, como a deleção de genes pré-selecionados e a capacidade benéfica de induzir a expressão e secreção de GM-CSF (*Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos*).

O T-VEC se insere nas células por meio do mesmo mecanismo de entrada do HSV-1. O processo ocorre a partir da sua interação com nectinas, glicoproteínas e principalmente através do mediador de entrada do herpesvírus (HVEM) um receptor de TNF (fator de necrose tumoral), todos expressos em demasia na membrana plasmática de algumas células tumorais como as do melanoma (TORMANEN et al., 2020). Este vírus oncolítico passa pela remoção dos genes que conferem a neurovirulência e pela exclusão dos que impedem a apresentação de antígenos, garantindo desta forma a segurança da terapia fazendo com que o mesmo possa se replicar exclusivamente nas células tumorais, utilizando as vias de sinalização antiviral e oncogênicas interrompidas na célula alterada (KOHLHAPP & KAUFMAN, 2016).

Fisiologicamente, as células saudáveis possuem como um dos seus principais mecanismos de defesa a ativação da proteína quinase dependente de RNA (PKR), uma proteína sentinela para situações críticas de estresse celular, para regulação de proliferação exacerbada e conduta antiviral. Tal ativação irá acontecer após a ocorrência de sinais como a ligação do material genético viral (ex. dsRNA) ao DNA da célula e sinais de estresse celular como fatores de crescimento e interferon tipo I (GARCIA-ORTEGA et al., 2017). Com a PKR acionada, haverá a inibição da síntese proteica que consequentemente levará a um bloqueio da divisão celular e inibição da multiplicação viral por conta da interrupção da produção de proteínas provenientes do vírus. Já as células cancerígenas estarão geneticamente mutadas e passarão a

interromper a ativação da PKR, logo a célula perderá seu recurso de proteção e passará a permitir que suceda o crescimento celular ininterrupto e a produção de proteínas virais para replicação desinibida (DZANANOVIC et al., 2018).

No trabalho de Trager é elucidado que normalmente o vírus patogênico do herpes possui o gene *ICP34.5*, responsável pela produção da proteína celular infecciosa 34.5. Esta é uma proteína de neurovirulência responsável pela infecção de células saudáveis e necessária para o bloqueio da ativação da PKR nessas células viabilizando a replicação viral. O T-VEC é modificado com a remoção do gene *ICP34.5* e isso irá eliminar a sua patogênese e aumentar a especificidade do vírus oncolítico para as células cancerígenas, já que estando incapacitado sem esta proteína 34.5, as células saudáveis ativariam a resposta de defesa PKR contra a infecção viral e não permitiria a replicação desse vírus, diferente das células tumorais que não irão possuir tal resposta de desligamento da síntese proteica, estando viável para propagação do vírus. Com a eliminação do gene *ICP34.5*, há no T-VEC a inserção do gene codificador do Fator Estimulador de Colônias Granulócitos-Macrófagos Humano (GM-CSF), onde ele passará a induzir a produção dessa substância com o intuito de estimular o recrutamento e ativação de células dendríticas aumentando o desempenho das células apresentadoras de antígeno (KAUFMAN et al., 2014).

Outra modificação significativa realizada no HSV-1 para a composição do Talimogene laherparepvec foi a remoção do gene *ICP47*. Habitualmente no herpes vírus, este gene codifica a formação da proteína infecciosa 47 que tem como principal função a ligação e inibição do transportador associado ao processamento e apresentação do antígeno (TAP), que está diretamente relacionada com a apresentação de antígenos pelo complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC-I) (TRAGER et al., 2020). A retirada do gene *ICP47* faz com que haja um aumento na apresentação de antígenos promovida pelo vírus, intensificando a antigenicidade das células cancerígenas infectadas e melhorando a oncólise (FERRUCCI, 2021).

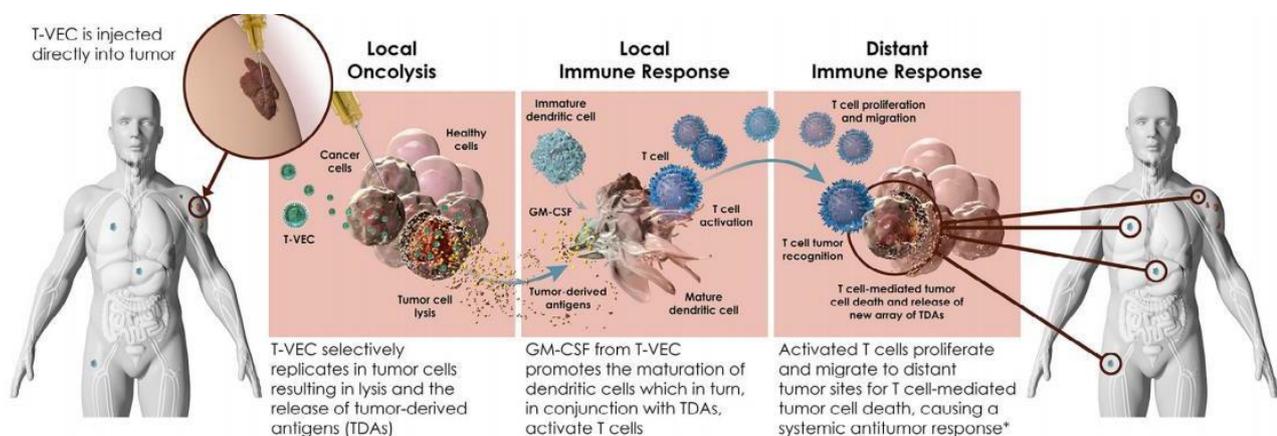
Ao infectar as células tumorais, o T-VEC pode provocar uma inflamação local antiviral além de auxiliar na ativação da imunidade antitumoral específica. Com a infecção, estresse e posterior lise celular ocorre a liberação local de substâncias como quimiocinas, interferons, padrão molecular associado ao perigo (DAMPs), fatores de padrão molecular associado a patógenos (PAMPs) que cooperam para a conversão do microambiente tumoral imunossuprimido comum aos cânceres em um ambiente pró-inflamatório e imunogênico. DAMPs e PAMPs estimulam a ação da resposta imune inata após a ligação com os receptores de reconhecimento de padrão (Receptores Toll-like/TLRs) e a liberação de

(KOHLHAPP & KAUFMAN, 2016).

Desta maneira, irá suceder a ativação das células T CD4+ e CD8+ citotóxicas gerando respostas antitumorais contra os antígenos que nunca foram expostos anteriormente (KAUFMAN et al., 2015). Com isso, o estudo de Andtbacka constatou que o T-VEC pode induzir uma resposta imunológica sistêmica relevante além do seu potencial lítico local, apontando que houveram respostas em lesões injetadas e não injetadas, obtendo 50% de diminuição em 15% das lesões viscerais não injetadas mensuráveis.

Os resultados obtidos a partir do estudo de Kaufman apoiam ainda mais o conceito da resposta antitumoral induzida pelo vírus oncolítico T-VEC. Foi constatada a presença elevada de células T CD8+ específicas para o MART-1 (antígeno de diferenciação melanocítica imunostimulador, acumulados no melanoma) em tumores nos quais o T-VEC fora injetado. Também salientou a capacidade do T-VEC em reduzir células T CD4+ regulatórias FoxP3, células T CD8+ supressoras FoxP3 e células supressoras mieloide-derivadas (MDSCs) no microambiente tumoral em que este vírus foi inserido.

Figura 1 - Mecanismo de ação do T-VEC.



*this figure depicts the proposed mechanism of action and is not meant to imply clinical efficacy.

Fonte: HAMID et al., 2019. Como apresentado na figura 1, o T-VEC é injetado diretamente na lesão tumoral onde de forma seletiva irá infectar e replicar-se nas células cancerígenas resultando na lise e liberação de antígenos derivados do tumor (TDAs). Posteriormente, a resposta imunológica é acentuada no local da reação, no qual a produção do GM-CSF induzida pelo T-VEC irá promover a maturação de células dendríticas que juntamente com os TDAs ocasionarão na ativação de linfócitos T. Por fim, as células T ativadas se proliferam e migram para metástases em locais distantes não injetáveis, mediando deste modo a morte de células tumorais com perfis de antígenos correspondentes gerando uma

resposta antitumoral sistêmica. Abreviações: T-VEC (Talimogene laherparepvec); GM-CSF

(Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos).

Conry e colaboradores expõem em seu trabalho que a classe dos vírus oncolíticos se tornou atraente e com base nos ensaios clínicos poderá ser rapidamente expandida para o controle de doenças malignas loco regionais ou sistêmicas.

Para Bayan e colegas, foi observado que a utilização do Talimogene Laherparepvec (T-VEC) em estágios III e IV do câncer melanoma, além de trazer eficácia, demonstrou devida segurança durante a realização dos ensaios clínicos das fases I a III.

No estudo de fase I no ano de 2006, Hu e colaboradores relatam que os pacientes que participaram do estudo demonstraram uma boa aceitação ao uso do T-VEC. No geral, 30 pacientes se inscreveram para este estudo, onde eles eram acometidos com uma diversidade de cânceres, sendo que, 9 dos 30 pacientes, tinham melanoma metastático. Foi administrado injeção intra-tumoral com T-VEC (dose 1×10^6 a 1×10^8 pfu/ml), essa dosagem foi administrada em um intervalo a cada 2 a 3 semanas. Houve uma atividade replicativa viral de forma ativa, com algumas reações evidentes como inflamações e eritemas nas lesões onde o T-VEC foi injetado, além de apoptose e necrose tumoral. Foi notada a expressão do fator de estimulação de macrófagos-granulócitos (GM-CSF). Essas observações foram identificadas em biópsias após o tratamento. A toxicidade do tratamento foi considerada aceitável, sendo de nível baixo apresentando sintomas leves como mialgia, as reações locais, calafrios e febre. De modo geral, a condução desse primeiro estudo mostrou-se necessária para que o perfil de segurança e atividade biológica do T-VEC fosse determinado, e também para que pudesse ser identificado qual dosagem adequada para estudos de fases futuras.

Após a realização do estudo de fase I, Senzer e colegas, em seu trabalho relatam a realização do ensaio de fase II, para analisar a eficácia e segurança do T-VEC em pacientes que possuíam melanoma no estágio III e IV não ressecáveis. Foram utilizados no total 50 pacientes para esta fase. Eles pontuaram no estudo uma taxa de resposta global (ORR) de 26%, sendo 8 respostas consideradas completas (CR) e 5 respostas parciais (RP). Foi relatado uma redução da carga tumoral das lesões, com um índice de 92% de resposta por aproximadamente 3 anos. A sobrevida geral (OS) foi evidenciada em 58% aos 12 meses, e 52% aos 24 meses. Foi identificado que o T-VEC quando aplicado, induziu respostas de células T específicas nos antígenos locais e sistêmicos

De acordo com os dados expostos nos ensaios de fase I e II publicados, o T-VEC demonstrou ser eficaz quando injetado diretamente em tumores e um efeito antitumoral imunomediado em lesões onde o T-VEC não foi injetado diretamente (HARRINGTON et al., 2015). Com isso, Andtbacka e seus colaboradores pontuaram a condução do estudo fase III, de

tratar. Somaram-se 436, sendo que desses 436, 295 pacientes foram designados ao T-VEC, enquanto 141 ao GM-CSF (fator estimulante da colônia granulócito-macrófago). Foi pontuado que este estudo era atribuído a pacientes que tinham o melanoma avançado de forma local ou metastático, que por randomização receberam o T-VEC intra-lesional ou GM-CSF. O prognóstico foi muito bem equilibrado entre o T-VEC e GM-CSF, cujo 163 pacientes (55%) para T-VEC e 86 pacientes (61%) para GM-CSF tinham o melanoma no estágio IIIB-IVM1a, o restante dos pacientes tinham o melanoma mais avançado, classificado em IVM1b/c. De acordo com Andtbacka, foi evidenciado que o T-VEC apresentou uma maior taxa de resposta durável (DRR), quando comparado ao fator de estimulação macrófagos-granulócitos (GM-CSF), cerca de 19,3% e 1,4% respectivamente. De forma geral, dos 163, 50 pacientes (16,9%) que foram tratados com o T-VEC obtiveram uma taxa de resposta completa. Enquanto 1 paciente (0,7%), de 86, tratado com o GM-CSF, obteve a resposta completa. 43 (14,6%) e 8 (5,6%) tiveram uma resposta parcial ao tratamento do T-VEC e GM-CSF, respectivamente. A sobrevida geral foi favorável ao T-VEC.

Para Schreiber e colegas, o T-VEC quando aplicado como um tratamento de primeira linha teve uma maior taxa de resposta objetiva e resposta durável do que naqueles pacientes que só receberam o T-VEC após algum tipo de tratamento prévio. Segundo os autores, acredita-se que há uma influência de que tumores que passaram por algum tipo de tratamento prévio, tiveram que desenvolver seus mecanismos que evadem a resposta imune, reduzindo a antigenicidade ou aumentando a imunossupressão.

Em uma análise final, Andtbacka e colaboradores relatam que houve um efeito a longo prazo sobre a sobrevida, confirmando que o T-VEC trouxe altas taxas de resposta completa, principalmente para pacientes que possuíam o melanoma metastático precoce em estágio IIIB-IVM1a. Quando essas respostas completas foram obtidas, foi identificado que elas eram duradouras e diretamente associadas a uma sobrevivência prolongada. Eles reforçam que devido aos desfechos significativos em alguns pacientes que tiveram tratamento com o T-VEC combinado com sua segurança, torna-se promissor essa viroterapia oncolítica no melanoma como um importante parceiro para a imunoterapia.

Abordagens combinatórias têm explorado os vírus oncolíticos a fim de reforçar a eficácia da imunoterapia celular (SIVANANDAM et al., 2019).

De acordo com estudos realizados por Johnson e colaboradores, a veracidade da atividade promissora e do perfil de toxicidade benéfico da monoterapia com T-VEC, foi idealizado que este agente deveria ser combinado com outra terapêutica. Confirmam que o benefício potencial das combinações de T-VEC e outras imunoterapias ou terapias direcionadas

Para Kohlhapp e colaboradores, a combinação da terapia oncolítica com outra imunoterapia para o melanoma demonstra ser uma área promissora visto que, este câncer tem como característica um microambiente tumoral suprimido e a viroterapia sendo combinada com imunoterapias faria do ambiente um local inflamatório, preparando a resposta imune antitumoral. Quando o T-VEC é injetado, culmina na liberação de antígenos tumorais, produção do GM-CSF e iniciação cruzada de células T CD8 + por células dendríticas. Os inibidores de checkpoint, um tipo de imunoterapia, auxiliam as células T, impedindo a interação PD-1 / PD L1 e CTLA4. Foi sugerido então que quando combinada as imunoterapias, a eficácia pode ser superior do que a viroterapia oncolítica sozinha.

Kohlhapp e Kaufman esclarecem em sua pesquisa que a ação dessas terapias em conjunto irão auxiliar na resposta imunológica por mecanismos diferentes. Informam que o T-VEC irá auxiliar na exposição de antígenos tumorais e iniciação das células T. Ao passo que o Ipilimumab ao bloquear o CTLA-4 irá permitir a ativação e expansão das células T específicas contra esses antígenos (SUBUDHI et al., 2016). Deste modo, Chesney e colaboradores garantem através do ensaio clínico realizado, que a combinação das terapias pode gerar uma maior atividade antitumoral do que qualquer uma das terapias utilizadas isoladamente, concluindo então que o Ipilimumab induziria uma resposta antitumoral sistêmica desencadeada pelo T-VEC, gerando resultados mais eficazes. Já o estudo de Dummer e colegas, debatem a eficácia da utilização combinada do T-VEC com o Pembrolizumab (inibidor de checkpoint PD-1). Corroboram que o potencial que este vírus oncolítico tem de alterar o microambiente tumoral irá favorecer a ativação das células T reativas em resposta ao bloqueio do receptor inibidor PD-1, que irá prolongar essa resposta celular.

Andtbacka et al e Wolchok JD et al enfatizam nos seus trabalhos que os desafios associados a combinação dos inibidores de checkpoint com os vírus oncolíticos estão relacionados a toxicidade que pode ser apresentada. Sendo assim, o tempo de utilização e a seleção do inibidor de checkpoint menos tóxico é ideal para aperfeiçoar o tratamento. Guo-don Cao e colegas pontuam sobre a biossegurança da monoterapia dos vírus oncolíticos que é um outro desafio a ser considerado, em particular para os indivíduos com imunodeficiência, sendo assim, é reforçado a necessidade de mais pesquisas. De acordo com Kaufman e colegas, a competência do hospedeiro de realizar defesas antivirais eficazes é um mecanismo de resistência potencial que pode limitar a eficácia do tratamento. Declaram ainda que os anticorpos pré-existentes também podem neutralizar os vírus antes da invasão das células tumorais. Barreiras físicas como a matriz extracelular, que é composta por proteínas, polissacarídeos e glicoproteínas, também podem diminuir a eficiência dos vírus oncolíticos (LU

Para Bommareddy e colaboradores a viroterapia oncolítica está em expansão, por isso o tratamento com os vírus oncolíticos requerem orientações exigidas por médicos, como educação e treinamento adicional para manuseio, preparo e distribuição desse vírus. Para uma distribuição ideal do vírus, os médicos devem aprender técnicas específicas de manobras e injeção. Já para Orloff, as medidas de biossegurança devem ser consideradas para todos os vírus oncolíticos, além de cautela na sua administração. Ao injetar T-VEC, os médicos devem usar equipamento de proteção individual.

Segundo Taguchi e seus colegas, o estudo da imunoterapia baseada em vírus oncolíticos e suas eficácias abordadas traz perspectivas relevantes para que a mesma seja investigada em ensaios clínicos e uma provável futura opção de tratamento no Japão. Para Wernick e colaboradores, com a chegada das imunoterapias e opções injetáveis como o vírus oncolítico T-VEC e seus resultados promissores para o melanoma, outras terapias como a cirurgia, poderá apresentar cada vez mais um papel inferior no tratamento, principalmente em doenças em desenvolvimento, pontuando a utilização dessas imunoterapias que apresentam um papel sistêmico.

CONCLUSÃO

A intervenção realizada com o T-VEC gera uma reposta imunológica antitumoral e consequentemente uma melhora no quadro clínico. Este vírus é modelado para atuar diretamente nas células-alvo, induzindo o sistema imunológico até então suprimido.

O T-VEC demonstrou ser eficaz quando injetado diretamente em tumores e um efeito antitumoral imunomediado em lesões onde o T-VEC não foi injetado diretamente. As taxas de repostas objetiva e reposta durável foram maiores, nos pacientes que receberam o T-VEC como tratamento de primeira linha, sem ter recebido algum tratamento prévio. A terapia foi bem aceita entre os pacientes observados em ensaios clínicos, com efeitos adversos brandos acarretados pelo T-VEC. Embora os desfechos positivos sejam notórios, as principais desvantagens desta terapia estão correlacionadas aos desafios apontados nos estudos, como a biossegurança em pacientes imunossuprimidos, a presença de profissionais devidamente capacitados para a aplicação desta terapia e a toxicidade relacionada a terapia combinada.

As perspectivas relacionadas ao T-VEC como monoterapia são animadoras pois os estudos científicos até então realizados comprovaram a efetividade da terapêutica que já é aprovada em mais de um país, entretanto limitações já foram constatadas e se tornaram foco de estudos futuros. O T-VEC é capaz de tornar-se uma alternativa promissora também para terapia

forma, é de suma importância a realização de novas investigações que visem esclarecer ainda mais o papel do T-VEC não só como uma monoterapia, mas também como um integrante significativo na terapia combinada com os inibidores de checkpoints.

REFERÊNCIAS

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. Disponível em: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/>. Acesso em: 08 jun. 2021.

American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Disponível em: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/>. Acesso em: 08 jun. 2021.

ANDTBACKA, R. H. I. *et al.* Final analyses of OPTiM: A randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III-IV melanoma. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 7 n. 1, p. 1–11, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0623-z>. Acesso em: 08 jun. 2021.

ANDTBACKA, R. H. I. *et al.* Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33 n. 25, p. 2780–2788, 2015.
DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3377>. Acesso em: 08 jun. 2021.

AURELIAN, L. Oncolytic virotherapy: the questions and the promise. **Dovepress journal: Oncolytic Virotherapy**, v. 2013, n.2, p. 19-29, 2013. Acesso em: 08 jun. 2021.

BARTLETT, E. K., & KARAKOUSIS, G. C. Current staging and prognostic factors in melanoma. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 24, n. 2, p. 215–227, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.12.001>. Acesso em: 08 jun. 2021.

BAYAN, C. A. Y. *et al.* The Role of Oncolytic Viruses in the Treatment of Melanoma. **Current Oncology Reports**, v. 20, n. 10, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0729-3>. Acesso em: 08 jun. 2021.

BOMMAREDDY, P. K., SILK, A. W., & KAUFMAN, H. L. Intratumoral Approaches for the Treatment of Melanoma. **Cancer Journal (United States)**, v. 23, n. 1, p. 40–47, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000234>. Acesso em: 08 jun. 2021.

BREITBACH, C. J., LICHTY, B. D., & BELL, J. C. (2016). Oncolytic Viruses: Therapeutics With an Identity Crisis. **EBioMedicine**, v. 9, p. 31–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.06.046>. Acesso em: 08 jun. 2021.

Bruce Robert Smoller, MD. *et al.* Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Melanoma of the Skin. **College of American Pathologists (CAP)**, p. 1–20, 2017.

of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 17, p. 1658–1667, 2018. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7379>. Acesso em: 08 jun. 2021.

CHOPRA, A., SHARMA, R., & RAO, U. N. M. Pathology of Melanoma. **Surgical Clinics of North America**, v. 100, n. 1, p. 43–59, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.004>. Acesso em: 08 jun. 2021.

CINTOLO, J. A. et al. Local immune response predicts survival in patients with thick (T4) melanomas. **Annals of Surgical Oncology**, v. 20, n. 11, p. 3610–3617, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3086-3>. Acesso em: 08 jun. 2021.

CONRY, R. M., WESTBROOK, B., MCKEE, S., & NORWOOD, T. G. Talimogene laherparepvec: First in class oncolytic virotherapy. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, v. 14, n. 4, p. 839–846, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1412896>. Acesso em: 08 jun. 2021.

Cust, Anne. E. et al. Melanoma risk for CDKN2A mutation carriers who are relatives of population-based case carriers in Australia and the UK. **J Med Genet**, v. 48, n. 4, p. 266–272, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.086538>. Acesso em: 08 jun. 2021.

DUMMER, R., HOELLER, C., GRUTER, I. P., & MICHELIN, O. Combining talimogene laherparepvec with immunotherapies in melanoma and other solid tumors. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 66, n. 6, p. 683–695, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-017-1967-1>. Acesso em: 08 jun. 2021.

DUPIN, E., CALLONI, G. W., COELHO-AGUIAR, J. M., & LE DOUARIN, N. M. The issue of the multipotency of the neural crest cells. **Developmental Biology**, v. 444, p. S47–S59, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.03.024>. Acesso em: 08 jun. 2021.

DZANANOVIC, E., MCKENNA, S. A., & PATEL, T. R. Viral proteins targeting host protein kinase R to evade an innate immune response: a mini review. **Biotechnology and Genetic Engineering Reviews**, v. 34, n. 1, p. 33–59, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/02648725.2018.1467151>. Acesso em: 08 jun. 2021.

ELDER, D. E. Pathology of melanoma. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 24, n. 2, p. 229–237, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.12.002>. Acesso em: 08 jun. 2021.

FU LQ. et al. Recent advances in oncolytic virus-based cancer therapy. **Virus Research**, v. 270, n. July, p. 197675, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.197675>. Acesso em: 08 jun. 2021.

GARCIA-ORTEGA, M. et al., Lopez, G. Clinical and therapeutic potential of protein kinase PKR in cancer and metabolism. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 19, p. 1–13, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5114/111111>

2017.

DOI: <https://doi.org/10.1017/erm.2017.11>. Acesso em: 08 jun. 2021.

GREEN, A. C., BAADE, P., COORY, M., AITKEN, J. F., & SMITHERS, M. (2012). Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 13, p. 1462–1467, 2012.

DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8561>. Acesso em: 08 jun. 2021.

GUO ZS, LIU Z, BARTLETT DL. Oncolytic immunotherapy: dying the right way is a key to eliciting potent antitumor immunity. **Frontiers in Oncology**, v. 4, p. 1–11, 2014.

DOI: 10.3389/fonc.2014.00074. Acesso em: 08 jun. 2021.

H. REHMAN, A. W. SILK, M. P. KANE, H. L. KAUFMAN, Into the clinic: Talimogene laherparepvec (T-VEC), a first-in-class intratumoral oncolytic viral therapy. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 4, n. 1, p. 1–8, 2016. DOI: 10.1186/s40425-016-0158-5. Acesso em: 08 jun. 2021.

HAMID, O., ISMAIL, R., & PUZANOV, I. Intratumoral Immunotherapy—Update 2019. **The Oncologist**, v. 25, n. 3, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0438>. Acesso em: 08 jun. 2021.

HARRINGTON, K. J. et al. Clinical development of talimogene laherparepvec (T-VEC): A modified herpes simplex virus type-1-derived oncolytic immunotherapy. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 15, n. 12, p. 1389–1403, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.1115725>.

Acesso em: 08 jun. 2021.

HEPNER, A. et al. Treatment of advanced melanoma - A changing landscape. **Revista Da Associacao Medica Brasileira**, v. 63, n. 9, p. 814–823, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.09.814>.

Acesso em: 08 jun. 2021.

HERSCHORN, A. Dermoscopy for melanoma detection in family practice. **Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien**, v. 58, n. 7, p.740–745, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22859635>

Hu, J. C. C., et al. A phase I study of OncoVEXGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor. **Clinical Cancer Research**, v. 12, n. 22, p. 6737–6747, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0759>.

Acesso em: 08 jun. 2021.

INCA. (5 de maio de 2020). *Brasil - estimativa dos casos novos*.

Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>.

Acesso em: 08 jun. 2021.

INCA. *Câncer de pele melanoma*. 04 de abril de 2021. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>. Acesso em: 08 jun. 2021.

INCA. *Tratamento do câncer - cirurgia*. 16 de Novembro de 2018. <https://www.inca.gov.br/tratamento/cirurgia> Acesso em: 08 jun. 2021.

INCA. *Tratamento do câncer quimioterapia*. 26 de novembro de 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento/quimioterapia> Acesso em: 08 jun. 2021.

INCA. *Tratamento do câncer radioterapia*. 11 de fevereiro de 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento/radioterapia>. Acesso em: 08 jun. 2021.

INCA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2014. Acesso em: 08 jun. 2021.

JOHNSON, D. B., PUZANOV, I., & KELLEY, M. C. Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma. **Immunotherapy**, v. 7, n. 6, p. 611–619, 2015. DOI: <https://doi.org/10.2217/imt.15.35>. Acesso em: 08 jun. 2021.

JORGE, J. J. Imunoterapia no tratamento do câncer. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)**, v. 3, n. 2, p. 133–138, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5935/2318-5015.20190023>. Acesso em: 08 jun. 2021.

KAUFMAN HL, RUBY CE, HUGHES T, SLINGLUFF CL JR. Current status of granulocyte- macrophage colony-stimulating factor in the immunotherapy of melanoma. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 2, n. 1, p. 1–13, 2014. DOI: 10.1186/2051-1426-2-11. Acesso em: 08 jun. 2021.

KAUFMAN, H. L. et al. Local and distant immunity induced by intralesional vaccination with an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF in patients with stage IIIc and IV melanoma. **Annals of Surgical Oncology**, v. 17, n. 3, p. 718–730, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0809-6>. Acesso em: 08 jun. 2021.

KAUFMAN, H. L., KOHLHAPP, F. J., & ZLOZA, A. Oncolytic viruses: A new class of immunotherapy drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 9, p. 642–662, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd4663>. Acesso em: 08 jun. 2021.

KEUNG, E. Z., & GERSHENWALD, J. E. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 18, n. 8, p. 775–784, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1489246>. Acesso em: 08 jun. 2021.

KIBBI, N., KLUGER, H., & CHOI, J. N. Melanoma: Clinical presentations. **Cancer Treatment and Research**, v. 167, p. 107–129, 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-22539-5_4. Acesso em: 08 jun. 2021.

KOHLHAPP, F. J., & KAUFMAN, H. L. Molecular pathways: Mechanism of action for talimogene laherparepvec, a new oncolytic virus immunotherapy. **Clinical Cancer Research** v. 22, n. 5, p. 1048– 1054, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2667>.

Acesso em: 08 jun. 2021.

KOHLHAPP, F. J. et al. NK cells and CD8+ T cells cooperate to improve therapeutic responses in melanoma treated with interleukin-2 (IL-2) and CTLA-4 blockade. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 3, n. 1, p. 1–13, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-015-0063-3>. Acesso em: 08 jun. 2021.

KOZOVSKA Z, GABRISOVA V, KUCEROVA L. Malignant melanoma: diagnosis, treatment and cancer stem cells. **Neoplasma**, v. 63, n. 4, p. 510–518, 2016. DOI: 10.4149/neo_2016_403. Acesso em: 08 jun. 2021.

LARKIN J. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 20, p. 1867–1876, 2014. DOI: 10.1056/nejmoa1408868. Acesso em: 08 jun. 2021.

LARRIBÈRE, L., & UTIKAL, J. Stem cell-derived models of neural crest are essential to understand melanoma progression and therapy resistance. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 12, p. 1–9, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00111>. Acesso em: 08 jun. 2021.

LEONARDI, G. C. et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). **International Journal of Oncology**, v. 52, n. 4, p. 1071–1080, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4287>. Acesso em: 08 jun. 2021.

LIMA, A. S., STEIN, C. E., CASEMIRO, K. P., & ROVERE, R. K. Epidemiology of Melanoma in the South of Brazil: Study of a city in the Vale do Itajaí from 1999 to 2013. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 2, p. 185–189, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153076>. Acesso em: 08 jun. 2021.

LU, P., WEAVER, V. M., & WERB, Z. The extracellular matrix: A dynamic niche in cancer progression. **Journal of Cell Biology**, v. 196, n. 4, p. 395–406, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.201102147>. Acesso em: 08 jun. 2021.

Maroun, J. et al. Designing and building oncolytic viruses. **Future Virology**, v. 12, n. 4, p. 193–213, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2217/fvl-2016-0129>. Acesso em: 08 jun. 2021.

MESSERSCHMIDT JL, PRENDERGAST GC, MESSERSCHMIDT GL. How Cancers Escape Immune Destruction and Mechanisms of Action for the New Significantly Active Immune Therapies: Helping Nonimmunologists Decipher Recent Advances. **The Oncologist**, v. 21, n. 2, p. 233–243, 2016. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0282. Acesso em: 08 jun. 2021.

ORLOFF, M. Spotlight on talimogene laherparepvec for the treatment of melanoma lesions in the skin and lymph nodes. **Oncolytic Virotherapy**, Volume 5, p. 91–98, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2147/ov.s99532>. Acesso em: 08 jun. 2021.

FERRUCCI, L. P. et al. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma. **Cancers**, v. 13, n. 1383, p. 1–14, 2021. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/cancers13061383>. Acesso em: 08 jun. 2021.

[018-0458-z](#). Acesso em: 08 jun. 2021.

RAMALINGAM, K., & ALLAMANENI, S. S. Staging Melanoma: What's Old and New. **Surgical Clinics of North America**, v. 100, n. 1, p. 29–41, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.007>. Acesso em: 08 jun. 2021.

RASTRELLI, M., SAVERIA, T., ROSSI, R. C., & ALAIBAC, M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. **In Vivo**, v. 1012, p. 1005–1011, 2014. DOI: <https://doi.org/10.32388/7xj0gw>. Acesso em: 08 jun. 2021.

ROBERT C. et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. **New England Journal of Medicine**. v. 372, n. 1, p. 30–39, 2014. DOI: 10.1056/nejmoa1412690. Acesso em: 08 jun. 2021.

RUSSELL SJ, PENG KW, BELL JC. Oncolytic virotherapy. **Nat Biotechnol**. v. 30, n. 7, p. 658–670, 2012. DOI: 10.1038/nbt.2287. Acesso em: 08 jun. 2021.

RUTKOWSKI, P. et al. Surgery of primary melanomas. **Cancers**, v. 2, n. 2, p. 824–841, 2010. DOI: 10.3390/cancers2020824. Acesso em: 08 jun. 2021.

SANTOS, C. A. DOS, & SOUZA, D. L. B. Melanoma mortality in Brazil: Trends and projections (1998-2032). **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 1551–1561, 2019. DOI: 10.1590/1413-81232018244.13932017. Acesso em: 08 jun. 2021.

SCHREIBER, R. D., OLD, L. J., & SMYTH, M. J. Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. **Science**, v. 331, n. 6024, p. 1565–1570, 2011. DOI: 10.1126/science.1203486. Acesso em: 08 jun. 2021

SCOLYER, R. A. et al. Melanoma pathology reporting and staging. **Modern Pathology**, v. 33, p. 15– 24, 2019. DOI: 10.1038/s41379-019-0402-x. Acesso em: 08 jun. 2021

SENZER, N. N. et al. Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor- encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 34, p. 5763–5771, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.3675. Acesso em: 08 jun. 2021

SEYMOUR, L. W., & FISHER, K. D. Oncolytic viruses: Finally delivering. **British Journal of Cancer**, v. 114, n. 4, p. 357–361, 2016. DOI: 10.1038/bjc.2015.481. Acesso em: 08 jun. 2021.

SHALAPOUR S, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. **Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 9, p. 3347–3355, 2015. DOI: 10.1172/JCI80007. Acesso em: 08 jun. 2021.

Sharma A, Campbell M, Yee C, Goswami S, Sharma P. Immunotherapy of cancer. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Shroeder HW, Frew AJ, Weyand CM, eds. **Clinical immunology: principles and practice**, v. 5, p. 1033-48, 2018. Acesso em: 08 jun. 2021.

chemotherapy: recent advances. **Oncolytic Virother**, v. 6, n. 5, p. 1-13, 2016. DOI: [10.2147/OV.S66083](https://doi.org/10.2147/OV.S66083). Acesso em: 08 jun. 2021.

SUBUDHI, S. K. et al. Clonal expansion of CD8 T cells in the systemic circulation precedes development of ipilimumab-induced toxicities. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 42, p. 11919–11924, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1611421113>. Acesso em: 08 jun. 2021.

TAGUCHI, S., FUKUHARA, H., & TODO, T. Oncolytic virus therapy in Japan: Progress in clinical trials and future perspectives. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 49, n. 3, p. 201–209, 2019. DOI: [10.1093/jjco/hyy170](https://doi.org/10.1093/jjco/hyy170). Acesso em: 08 jun. 2021.

THOMPSON J.A. Novas diretrizes da NCCN: reconhecimento e gerenciamento da toxicidade relacionada à imunoterapia. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 15, n. 5, p. 594-596, 2018. DOI: [10.6004/jnccn.2018.0047](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0047). Acesso em: 08 jun. 2021

TORMANEN, K. et al. Restoring Herpesvirus Entry Mediator (HVEM) Immune Function in HVEM –/– Mice Rescues Herpes Simplex Virus 1 Latency and Reactivation Independently of Binding to Glycoprotein D . **Journal of Virology**, v. 94, n. 16, p. 1–16, 2020. DOI: [10.1128/jvi.00700-20](https://doi.org/10.1128/jvi.00700-20). Acesso em: 08 jun. 2021

TRAGER, M. H., GESKIN, L. J., & SAENGER, Y. M. Oncolytic Viruses for the Treatment of Metastatic Melanoma. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 21, n. 4, p. 1–16, 2020. DOI: [10.1007/s11864-020-0718-2](https://doi.org/10.1007/s11864-020-0718-2). Acesso em: 08 jun. 2021

SIVANANDAM, V. et al. Oncolytic viruses and immune checkpoint inhibition: The best of both worlds. **Molecular Therapy - Oncolytics**, v. 13, n. June, p. 93–106, 2019. DOI: [10.1016/j.omto.2019.04.003](https://doi.org/10.1016/j.omto.2019.04.003). Acesso em: 08 jun. 2021.

VILANOVA CMA, LAGES RB, RIBEIRO SM, ET AL. Perfil epidemiológico e histopatológico do melanoma cutâneo em um centro do nordeste brasileiro de 2000 a 2010. **An Bras Dermatol**, v. 88, n. 4, p. 545-553, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132036>. Acesso em: 08 jun. 2021.

WERNICK, B. D. et al. A surgical perspective report on melanoma management. **Melanoma Management**, v. 4, n. 2, p. 105–112, 2017. DOI: [10.2217/mmt-2016-0031](https://doi.org/10.2217/mmt-2016-0031). Acesso em: 08 jun. 2021.

WOLCHOK JD. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 23, p. 7412–7420, 2009. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1624](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624). Acesso em: 08 jun. 2021.