



Imunoterapia para melanoma: terapias combinadas

Immunotherapy for melanoma: combined therapies

Imunoterapia para melanoma: terapias combinadas

Gabriela Silveira Braga Alves¹, Giovana Fernandes Moura¹, Marina Mesquita Simões¹, Vítor Joffily de Azevedo¹, Renata Aparecida Elias Dantas¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e a sobrevida de pacientes com melanoma através de terapias imunoterápicas combinadas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa e utilizou-se como pergunta norteadora: Existe algum protocolo de imunoterapia combinado mais eficaz e com maior taxa de sobrevida para o tratamento de pacientes com melanoma? O levantamento bibliográfico ocorreu nas seguintes bases de dados: US National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os artigos foram transferidos e analisados na plataforma Rayyan para identificação e quantificação de duplicidades, observando os critérios de inclusão. **Resultados:** Melhores taxas de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e de respostas com os novos protocolos terapêuticos na imunoterapia, ainda que a toxicidade e efeitos adversos associados sejam os principais motivos para a descontinuação do tratamento. **Considerações finais:** O uso de novos protocolos terapêuticos com os inibidores de checkpoint consiste em uma abordagem promissora, mostrando-se eficaz e aprimorando a sobrevida para grupos específicos de pacientes com melanoma. Todavia, mais estudos são necessários para alcançar um melhor parâmetro de risco-benefício.

Palavras-chave: Melanoma, Imunoterapia, Inibidores de Checkpoint imunológicos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate effectiveness and survival of affected patients by melanoma via combined immunotherapeutic protocols. **Methods:** This is a scientific literature integrated review, which guiding question was: Is there any combined Immunotherapy protocol more efficient and with better survival rate to treat patients with melanoma? The bibliographic research was carried out through the following databases: US National Library of Medicine (PubMed) and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). The articles were loaded and analyzed in the Rayyan platform in order to identify and measure duplicated articles observing inclusion criteria. **Results:** Improved rates of overall survival, progression-free survival, and responses were observed with the new therapeutic protocols in immunotherapy, although toxicity and associated adverse effects were the main reasons for treatment discontinuation. **Final considerations:** The use of new therapeutic protocols with checkpoint inhibitors is highly promising, proving to be effective and enhancing survival for specific melanoma patients groups. However, further studies are needed to achieve a better risk-benefit parameter.

Keywords: Melanoma, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la eficiencia y la supervivencia de pacientes con melanoma mediante protocolos combinados en Inmunoterapia. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura que se utilizó como pregunta orientadora: ¿Existe algún protocolo de inmunoterapia combinada más efectivo y con una tasa de supervivencia más alta para el tratamiento de pacientes con melanoma? Se realizaron consultar en las siguientes bases de datos: US National Library of Medicine (PubMed) y Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Los artículos fueron transferidos y analizados en la plataforma Rayyan para identificar y cuantificar duplicidades, observando los criterios de inclusión. **Resultados:** Mejores tasas de supervivencia global, supervivencia sin progresión y respuestas se observaron con los nuevos protocolos terapéuticos en inmunoterapia, aunque la toxicidad y los efectos adversos asociados fueron las principales razones para la

¹ Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília – DF.

interrupción del tratamiento. **Consideraciones finales:** El uso de nuevas estrategias terapéuticas con inhibidores de puntos de control constituye un enfoque prometedor, demostrando ser eficaz y mejorando la supervivencia para grupos específicos de pacientes con melanoma. Sin embargo, se necesitan más estudios para para lograr mejores parámetros de riesgo-beneficio.

Palabras clave: Melanoma, Inmunoterapia, Inhibidores de Puntos de Control Inmunológico.

INTRODUÇÃO

O melanoma é um tipo de câncer maligno originário dos melanócitos que possui maior mortalidade dentre os tipos de câncer de pele, além disso, destaca-se sua crescente incidência no mundo. Ainda, cúteis e folículos pilosos de coloração clara que estão sujeitos à uma grande exposição solar compõem fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Ademais, alguns achados clínicos típicos do melanoma consistem no formato, na coloração irregular e na assimetria. Nisso, detectar lesões precocemente é fundamental, pois os estágios iniciais possuem uma alta taxa de sobrevivência. No entanto, em alguns casos, o câncer é diagnosticado tardiamente, o que agrava o prognóstico do paciente devido às características agressivas e metastáticas do melanoma. Dessa forma, a intervenção exclusiva de ressecção cirúrgica mostrou-se pouco efetiva para tratamento de melanoma, bem como para a melhora das taxas de sobrevida global (OS) e de sobrevida livre de recorrência (RFS) (HASANOV M, et al., 2021; DIAB A, et al., 2023).

Nesse sentido, a implementação da imunoterapia constituiu uma opção favorável no tratamento de pacientes com melanoma, expressa na evolução de uma OS menor que 2% para 52% após a inserção de terapias adjuvantes. Além disso, como 40 a 50% dos pacientes com melanoma apresentam a mutação *BRAFV600*, também há a introdução inibidores de *BRAF/MEK* (ASCIERTO PA, et al., 2021; COEN O, et al., 2021; FERRUCCI PF, et al., 2020).

Os inibidores de checkpoint alvos dessa terapia adjuvante incluem os receptores coinibidores PD-1 (do inglês, programmed cell death protein 1) e o CLTA-4 (do inglês, cytotoxic T lymphocyte antigen 4), uma vez que a expressão de ambos indica a supressão da ativação das células T, sendo um fato crítico na perspectiva terapêutica. Ainda, a manifestação do gene 3 de ativação dos linfócitos (LAG-3) diminui o recrutamento de células T, constituindo também um sítio para os inibidores de checkpoint. Altas doses de interleucina-2 (HD rIL-2) também constituem um manejo terapêutico aprovado para o tratamento de melanoma, mas vale ressaltar que seu mecanismo de ação difere dos demais, uma vez que estimula o recrutamento de células T, *natural killer* (NK) e células B em vez de inibir um coinibidor. Assim, o Bempegaldesleukin é um exemplo de imunoestimulante para IL-2. Dessa maneira, a imunoterapia visa reverter a evasão do sistema imunológico pelas células tumorais, por meio do bloqueio destes pontos de verificação (HUSSEIN AT, et al., 2022).

Embora as descobertas recentes tenham melhorado o prognóstico para pacientes com melanoma, ainda há inúmeros desafios na escolha da abordagem terapêutica e no combate à doença. Assim, as terapias tradicionais podem resultar na recidiva do tumor, apresentar efeitos colaterais, baixos índices terapêuticos e falta de especificidade. Além disso, as abordagens mais modernas, tais como as terapias alvo bem como imunoterapias, também possuem limitações, incluindo resistência secundária aos medicamentos e indução de toxicidades que se assemelham a doenças autoimunes, comprometendo a resposta do paciente ao tratamento. Por isso, a busca por novas terapias ou novos protocolos para o tratamento do melanoma consiste em uma prioridade (FERRUCCI PF, et al., 2020; HUSSEIN AT, et al., 2022; DIAB A, et al., 2023). Investiga-se o uso combinado de imunoterápicos já padronizados com novos protocolos imunoterápicos combinados, a fim de atingir melhores taxas de OS, RFS e um aumento da expansão clonal de linfócitos T, apesar dos possíveis efeitos adversos representarem uma questão importante (LARKIN J, et al., 2022; OLSON DJ, et al., 2021).

Ademais, a combinação dos imunoterápicos pode auxiliar a superar a resistência aos medicamentos uma vez que aplicadas em conjunto podem apresentar efeitos sinérgicos diferentes do que a monoterapia apresentaria, pois atuam em diferentes vias do controle imunológico, o que pode promover uma abordagem mais robusta e abrangente ao tratamento. Logo, esses fatores juntos indicam que a combinação de imunoterápicos possuem o potencial de oferecer um tratamento mais eficaz e duradouro para pacientes com

melanoma (SCHADENDORF D, et al., 2019; FERRUCCI PF, et al., 2020). Em vista disso, o presente estudo objetiva avaliar a eficácia e a sobrevida de pacientes com melanoma através de terapias imunoterápicas combinadas comparadas ao tratamento imunoterápico padrão.

MÉTODOS

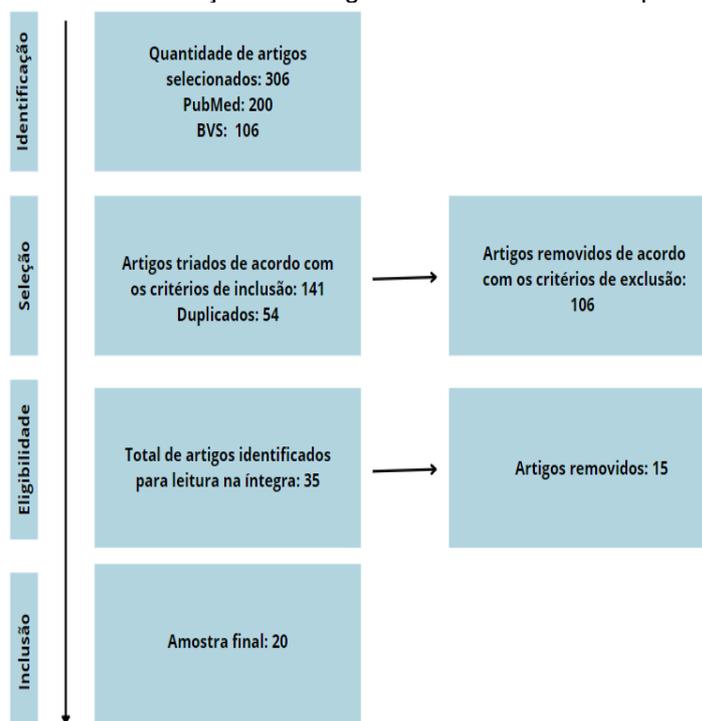
Este estudo consiste em uma revisão da literatura integrativa. Para a identificação do tema e a formulação da questão de pesquisa utilizou-se a Estratégia PICO na qual foram definidos os seguintes termos: (P) População: pacientes com melanoma; (I) Intervenção: protocolos de imunoterápicos combinados (C) Comparação: protocolos de imunoterápicos combinados com o tratamento de imunoterapia padrão (O) *Outcome/Desfecho*: eficácia e a sobrevida do paciente.

Desta forma, formulou-se a seguinte questão norteadora: Existe algum protocolo de imunoterapia combinado mais eficaz e com maior taxa de sobrevida para o tratamento de pacientes com melanoma? Como critérios de inclusão apresentam-se estudos randomizados, com enfoque nas fases II, III e IV, com um número amostral mínimo de 30 pacientes, assim como os estudos que fazem referência a pelo menos uma das seguintes terapias adjuvantes: nivolumab e ipilimumab.

Por outro lado, foram excluídos: revisões sistemáticas, estudos de fase I, pesquisas em animais, melanoma ocular ou uveal e agregados de linfócitos. A partir de buscas nas plataformas US National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando combinações dos descritores DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings) “Melanoma”, “Immunotherapy”, “Immune Checkpoint Inhibitors” e o operador booleano “AND”.

Em todas as bases de dados foi utilizado o filtro “publicado nos últimos 5 anos”. Os artigos foram exportados em formato “ris” para a plataforma de revisões Rayyan, cujo mecanismo se baseia em uma inteligência artificial que auxilia na seleção, exclusão, resolução de duplicados e conflitos dos artigos exportados do banco de dados. Nesse sentido, os resultados obtidos do uso desta plataforma estão distribuídos conforme o fluxograma abaixo (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxo de seleção dos artigos científicos conforme prisma 2020.



Fonte: Alves GSB, et al., 2024.

RESULTADOS

No **Quadro 1**, estão descritas as características e as funções dos imunoterápicos utilizados nos artigos que compõem esta revisão. Dessa maneira, para sua construção foi levado em consideração o mecanismo moleculares e imunológicos para cada protocolo de tratamento.

Quadro 1 – Imunoterápicos e terapias-alvo descritos nos artigos analisados.

Tipo de Imunoterápico	Característica	Função
Nivolumabe pembrolizumabe	Inibidor de PD-1	Bloqueia o receptor PD-1 da célula T, impedindo a ligação com a proteína de membrana da célula tumoral PD-L1. O bloqueio desta ligação estimula a ativação da célula T para eliminar a célula tumoral.
Ipilimumabe	Inibidor de CTLA-4	Bloqueia o receptor CTLA-4 da célula T, o que impede a ligação com a proteína de membrana da célula tumoral e estimula a ativação da célula T para destruir a célula tumoral.
Relatlimabe	Inibidor de LAG-3	Bloqueia o receptor LAG-3 da célula T, o que reduz a interação com seu ligante, diminui sua ação imunossupressora, promove a proliferação de células T e induz a morte de células tumorais.
Dabrafenibe Trametinibe	Inibidores BRAF e MEK	Ligação dos inibidores BRAF e MEK gera um ponto de bloqueio na via MAPK em dois níveis diferentes, inibindo a sinalização oncogênica e causando a parada do ciclo celular.

Fonte: Alves GSB, et al., 2024.

Para a confecção do **Quadro 2** e do **Quadro 3**, foi realizada uma revisão de 20 artigos que abordaram os temas: melanoma, imunoterapia e inibidores de checkpoint imunológicos.

Assim, descreveu-se os principais achados com o imunoterápico nivolumabe (**Quadro 2**) tais como segurança, eficácia, toxicidade, OS, PFS, ORR, DMFS, efeitos adversos e análises de protocolos de estudo.

Quadro 2 – Artigos analisados contendo Nivolumab.

Autor/ano	Objetivo	Principais achados
Diab A, et al. (2023)	Avaliar a segurança e eficácia da terapia combinada Bempegaldesleukin (BEMPEG) + nivolumabe com a monoterapia de nivolumabe.	Não atingiu seus três desfechos primários de ORR, média de PFS e OS com a terapia combinada, não fornecendo nenhum benefício clínico adicional em comparação com a monoterapia em pacientes com melanoma em estágio III e IV.
Ascierto PA, et al. (2022)	Avaliar a sobrevida global do tratamento sequencial com imunoterápico combinado com encorafenibe + binimetinibe; ipilimumabe + nivolumabe; ipilimumabe + nivolumabe com encorafenibe + binimetinibe	Todos os braços do estudo apresentaram uma maior BORR e PFS para pacientes portadores de melanoma com mutação BRAFV600, obtendo benefício clínico com a combinação imunoterápica como primeira linha de tratamento.
Eggermont AMM, et al. (2022)	Comparar a eficácia da terapia combinada de nivolumabe + BEMPEG com nivolumabe	Resultados preliminares do estudo em andamento mostram que a combinação de BEMPEG + nivolumabe foi bem tolerada em pacientes com melanoma cutâneo completamente ressecado em estágio III/IV e produziu respostas duradouras com melanoma metastático não tratado anteriormente.

Autor/ano	Objetivo	Principais achados
Larkin J, et al. (2022)	Comparar a eficiência do uso de Nivolumabe pelo estudo CheckMate 238 diante do critério AJCC8 com o protocolo AJCC7	Os resultados sobre a PFS e DMFS do uso de nivolumabe obtidos no estudo CheckMate 238 descritos no critério AJCC7 para melanoma ressecado em estágio III podem ser traduzidos igualmente para o protocolo AJCC8.
Long GV, et al. (2023)	Avaliar a PFS, OS e ORR do Relatlimabe + Nivolumabe com Nivolumabe	O braço combinatório demonstrou uma PFS e ORR superior em relação ao braço monoterápico, apesar de maior incidência de efeitos colaterais para melanoma em estágio avançado
Da Silva IP, et al. (2019)	Examinar os padrões de resposta, resposta geral completa e OS do tratamento com ipilimumab e terapia anti-PD-1 (IPI + PD1) e investigar a natureza da pseudoprogredão e da resistência adquirida.	A resposta geral completa e OS em pacientes com melanoma em estágio IV diminuíram à medida que a carga tumoral ou o número de metástases aumentou. Apresentando maior LRR as metástases de tecidos moles e pulmonares, entretanto, menores taxas nas metástases hepáticas. A pseudoprogredão ocorreu em um terço dos pacientes que tiveram doença progressiva como melhor resposta, com uma OS que foi comparável a PFS. A resistência adquirida manifestou-se em 12% dos pacientes
Wolchok JD, et al. (2021)	Comparar o tratamento pela combinação Nivolumabe + ipilimumabe com a monoterapia de Nivolumabe ou Ipilimumabe.	O tratamento com nivolumabe + ipilimumabe em pacientes com melanoma avançado irrissecável em estágio III ou IV sem tratamento prévio mostrou resultados clínicos melhores e mais duradouros que as alternativas monoterápicas diante dos critérios de OS, MSS e desfechos de eficácia e segurança.
Larkin J, et al. (2019)	Avaliar a OS e PFS de pacientes após o uso de Nivolumabe + Ipilimumabe em relação a medicamentos isolados, por meio do estudo CheckMate 067	A análise do estudo CheckMate 067 mostrou que os regimes contendo nivolumabe + ipilimumabe ou nivolumabe isolado apresentaram um benefício em relação a OS e PFS entre subgrupos de pacientes com melanoma avançado.
Hussein AT, et al. (2022)	Comparar a PFS no tratamento com relatlimabe + nivolumabe com nivolumabe	Pacientes com melanoma em estágio III ou IV com expressão de LAG-3 e PD-L1 e com características tipicamente associadas a um pior prognóstico obtiveram melhores resultados com relatlimabe + nivolumabe. A inibição de duplo checkpoint contra melanoma foi considerada uma opção de tratamento bem estabelecida para alcançar o benefício da OS a longo prazo.
Rodabe NA, et al. (2022)	Investigar a melhora e a PFS da imunoterapia com relatlimabe + nivolumabe com nivolumab para	A terapia imunoterápica combinada de relatlimabe + nivolumabe apresentou maior eficácia e segurança em comparação com a monoterapia de nivolumabe em pacientes com Melanoma irrissecável estágio III ou oligometastático em estágio IV. A PFS observada em 1 e 2 anos foi de 100% e 92% nos pacientes, respectivamente.

Legenda: PFS = Taxa de sobrevida livre de progressão; OS = Taxa de sobrevida global; ORR = Taxa de resposta objetiva; DMFS = Sobrevivência livre de metástase; BEMPEG = Bempegaldesleukin.

Fonte: Alves GSB, et al., 2024.

Ainda, foram elencados os principais indícios do imunoterápico pembrolizumab e ipilimumab (**Quadro 3**). Os parâmetros utilizados no Quadro 3 foram equivalentes aos utilizados no **Quadro 2**, somando-se os critérios BORR, SD, PR, CR, QVRS e LRR.

Quadro 3 – Artigos analisados contendo pembrolizumabe e ipilimumab.

Autor/ano	Objetivo	Principais achados
Ferrucci PF, et al. (2020)	Comparar a eficácia, ORR, PFS e OS de pembrolizumabe + dabrafenibe + trametinibe com a eficácia do placebo dabrafenibe + trametinibe.	O objetivo primário pré - especificado de PFS não foi atingido no estudo. Os pacientes no braço duplo tiveram ORR inicial mais elevada que os pacientes no braço triplo, entretanto, este apresentou melhores taxas de CR e de reincidência. A adição de anti-PD-1 na terapia com anticorpos bloqueadores de BRAF + inibidor de MEK pode prevenir ou retardar o início da resistência adquirida.
Grossman KF, et al. (2024)	Comparar o protocolo de tratamento de pembrolizumabe com o imunoterápico ipilimumabe ou IFN α 2b	Para pacientes com melanoma em estágio III e IV de alto risco em tratamento com ipilimumabe nota-se melhora da PFS em comparação com a imunoterapia padrão anterior. Entretanto, a OS não foi observada entre todos os pacientes ou no subconjunto de pacientes com tumores positivos para PD-L1. Este grupo obteve melhora com o tratamento de anticorpos PD-1 que deve ser considerado o tratamento padrão para imunoterapia no melanoma de alto risco.
Hasanov M, et al. (2021)	Avaliar a PFS com o uso de terapia combinada de Aldesleucina e Ipilimumabe	Para pacientes com melanoma metastático nota-se melhora de 75% da OS em um ano para a terapia combinada em relação à taxa pré-especificada de 46% em pacientes que só receberam Ipilimumabe.
Khattak MA, et al. (2022)	Avaliar QVRS dos pacientes tratados com pembrolizumabe ou com placebo.	A terapia com pembrolizumabe reduziu significativamente o risco de recorrência ou morte em contraste com o placebo. Todavia, não obteve uma diminuição clinicamente significativa na QVRS em relação ao placebo, fundamentando o tratamento com pembrolizumabe do melanoma ressecado em estágio IIB e IIC.
Luke JJ, et al. (2022)	Avaliar a eficiência do pembrolizumabe em relação ao placebo em melanoma	A terapia com pembrolizumabe por aproximadamente 1 ano para melanoma completamente ressecado em estágio IIB ou IIC (KEYNOTE-716) resultou em uma redução significativa no risco de recorrência da doença ou morte em relação ao placebo, com um perfil de segurança administrável.
Olson DJ, et al. (2021)	Avaliar a eficácia, PFS e OS do tratamento com pembrolizumabe + ipilimumabe após falha do anti-PD-1/L1	As taxas de toxicidade observadas, com eventos adversos de grau III ou IV em 27% dos pacientes foram administráveis em comparação com outras combinações. As respostas prolongadas observadas sugerem a possibilidade de manter o benefício imunoterápico após a falha do tratamento anti-PD-1/L1, sendo a PFS média de 5 meses e OS de 24,7 meses.
Hamid O, et al. (2021)	Avaliar os desfechos a longo prazo do tratamento de pembrolizumabe	Para pacientes com melanoma em estágio avançado a OS em 48 meses, analisados na 12ª semana, foram CR de 95,2%, PR de 73,0% e SD de 47,7%. Dentre os pacientes, analisados da semana 24, a OS em 48 meses obteve 72,1% de SD e PR de 75,0%. A OS observada em 36 e 48 meses foi de 11,6%. Uma proporção substancial apresentou SD durante os primeiros seis meses de tratamento até alcançar PR ou CR com a monoterapia de pembrolizumabe, obtendo-se resultados promissores de sobrevida a longo prazo.

Legenda: BORR = Melhor resposta global; SD = Estabilização precoce da doença; PR = Resposta parcial; CR = Resposta completa; QVRS = Qualidade de vida relacionada à saúde; LRR: taxa de resposta da lesão.
Fonte: Alves GSB, et al., 2024.

Os quadros apresentados acima demonstram os diversos resultados em ensaios clínicos realizados com grupos que utilizam inibidores de checkpoint imunológico para tratamento combinado de melanoma em estágio avançado, em comparação a grupos que foram submetidos a outras propostas terapêuticas para melanoma como cirurgia e imunoterapia. Com isso, é possível relacionar os protocolos de uso combinado de imunoterápicos conforme a análise de dados obtidos nos artigos da presente revisão uma proposta promissora para o tratamento de pacientes com melanoma.

DISCUSSÃO

A imunoterapia surgiu como uma terapêutica alternativa promissora para o tratamento de câncer, e proporcionou novas possibilidades para pacientes com melanoma, especialmente em casos avançados ou metastáticos. Com base na literatura, os principais imunoterápicos utilizados para o tratamento desta doença são o nivolumabe, ipilimumabe, relatlimabe, e o pembrolizumabe.

Ainda, a aprovação e o uso crescente de medicamentos como os inibidores de checkpoint imunológico refletem a eficácia e o impacto positivo desses tratamentos diante de quadros de melanoma em diferentes fases de evolução da doença, analisando na presente revisão os estágios II, III e IV (COEN O, et al., 2021; EGGERMONT AMM, et al., 2022; DIAB A, et al., 2023).

Os estudos realizados por Khattak MA, et al. (2022) e por Luke JJ, et al. (2022) demonstraram que o uso de pembrolizumab como terapia adjuvante para melanoma em estágio IIB e IIC reduziram significativamente o risco de recorrência da doença ou morte com um perfil de segurança administrável, amplificando a qualidade de vida dos pacientes. Esses resultados reforçam o potencial da aplicação da imunoterapia e os avanços nesta área buscam aprimorar gradativamente o prognóstico para estes pacientes. Dentre as novas abordagens para potencializar o uso de imunoterápicos encontra-se em destaque o uso de terapias combinadas em contraste com a monoterapia.

As principais combinações de imunoterápicos analisadas nesta revisão foram a administração de nivolumabe + relatlimabe, ipilimumabe + nivolumabe ou ipilimumabe + pembrolizumabe. Nos artigos analisados, os efeitos positivos do uso combinado de imunoterápicos foram de maiores taxas de sobrevida global e taxa de sobrevida total livre de progressão comparadas com a monoterapia, o que demonstra uma melhora na taxa de resposta global. Ainda, alguns estudos trazem de forma secundária a sobrevivência livre de metástase bem como a estabilização precoce da doença.

No estudo realizado por Olson DJ, et al. (2021), também foi observado um efeito positivo no uso combinado, com uma taxa de sobrevida livre de progressão no qual para 70% dos pacientes foram duradouras, com uma mediana de 16,6 meses de duração. Dessa maneira, a presença de um bom prognóstico e a presença de resposta patológica está associada ao fato de que os imunoterápicos estimulam a ativação das células T, o que modula o microambiente tumoral e induz a liberação de citocinas que podem ser favoráveis para o reconhecimento do tumor pelas células do sistema imunológico. Portanto, consiste em um fato extremamente benéfico para tentar combater a evasão do sistema imunológico pelas células tumorais e melhorar o prognóstico do paciente (WOLCHOK JD, et al., 2021; OLSON DJ, et al., 2021; AMARIA RN, et al., 2022).

Segundo o artigo de Amaria RN et al. (2022) a terapia combinada de relatlimabe + nivolumabe mostrou-se positiva de forma preliminar para pacientes com melanoma avançado irresssecável. Contudo, o estudo visava a investigação da melhora e PFS da combinação desses imunoterápicos no caso de pacientes com doença estágio clínico ressecável Melanoma III ou oligometastático em estágio IV. Assim, um desfecho primário foi a taxa de resposta patológica completa (pCR) associada ao aumento da infiltração de células imunológicas em linha de base e diminuição de macrófagos M2 durante o tratamento foram associados. Além disso, a PFS em 1 e 2 anos foi de 100% e 92%, respectivamente, para pacientes com qualquer resposta patológica bem como a taxa de sobrevida em pacientes que não manifestaram resposta patológica foi de 88% e 55%, respectivamente. Ademais, nessa configuração neoadjuvante não foi observado nenhum evento adverso relacionado ao sistema imunológico de grau III e IV. Logo, o protocolo desenvolvido de administrar doses

neoadjuvantes, consecutiva de cirurgia e, em seguida, algumas doses de terapia combinada adjuvante mostram eficácia e segurança deste protocolo imunoterápico.

Ao longo de um ensaio de 6,5 anos, a administração de nivolumabe combinada com ipilimumabe foi comparada à administração monoterápica dos mesmos dois fármacos em três distintos grupos. Sendo esses compostos por pacientes com diagnóstico de melanoma irressecável ou metastático sem tratamento prévio nos estágios III ou IV com presente mutação do gene BRAF V600. Foi contemplado que o grupo que recebeu a terapêutica combinada manifestou melhores e mais duradouros desfechos clínicos em comparação com as duas monoterapias. Os critérios analisados foram taxa de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, *melanoma-specific survival* (critério importante para a exclusão de mortes não associadas ao melanoma ao longo do curso do ensaio clínico), bem como a segurança do tratamento (WOLCHOK JD, et al., 2021).

Outra perspectiva abordada nos artigos analisados foi a comparação no uso de imunoterápicos ou de terapias alvo para pacientes com melanoma com mutação BRAF. No estudo de Lodde GC, et al. (2023) foi feita a comparação do uso de inibidor de PD-1 versus terapia alvo, obtendo-se resultados os quais sugerem o tratamento adjuvante com a terapia alvo como uma possibilidade mais eficaz do que o inibidor de PD-1 em reduzir o risco de recorrência em pacientes com melanoma estágio III com mutação BRAF, especialmente nos primeiros meses de tratamento.

Contudo, os estudos realizados por Ascierto PA, et al. (2022) e Ferrucci PF, et al. (2020) demonstraram que o uso combinado de imunoterápicos em sequência e o uso de terapia alvo pode ser expressivos para o tratamento do melanoma. No estudo de Ascierto PA, et al. (2022) foi descrito que pacientes que receberam nivolumabe + ipilimumabe como tratamento de primeira linha e como segunda linha o uso de dabrafenibe + trametinibe, obtiveram uma maior taxa de resposta ao tratamento e uma taxa de sobrevida em 2 anos de 72%. Essa resposta promissora à imunoterapia antes da terapia direcionada pode estar correlacionada a polarização pró-inflamatória de macrófagos e expansão de células T CD8+ ativadas (FERRUCCI PF, et al., 2020; ASCIERTO PA, et al., 2022; LODDE GC, et al., 2023).

Além disso, para a aplicação destas imunoterapias combinadas devem ser levadas em consideração a segurança e a possível toxicidade da combinação destes medicamentos. Dentre os efeitos adversos (EAs) observados nos estudos, alguns pacientes apresentaram EAs de Grau III-IV no fígado, no trato gastrointestinal ou no sistema endócrino, contudo a taxa de ocorrência variou em torno de 10% a 18% em relação ao valor total de pacientes.

Estas taxas de efeitos adversos demonstram um perfil de segurança consistente com ensaios clínicos anteriores de monoterapias. Assim, o uso da terapia combinada apresentou um efeito positivo duradouro na taxa de sobrevida livre de progressão da doença, tendências promissoras na sobrevida global e na taxa de resposta, sem que irrompessem novos sinais de segurança significativos (SCHADENDORF D, et al., 2019; HASANOV M, et al., 2021; LONG GV, et al., 2023)

Ainda, o estudo de Hamid O, et al. (2021), uma análise post-hoc, sendo uma análise de dados importante para relatar aos profissionais sobre os aprimoramentos clínicos ou alertas de segurança que podem passar despercebidos e ainda que seja uma abordagem limitada, levantando questões a serem investigadas. Nisso, o acompanhamento de pacientes com melanoma avançado tratados com pembrolizumabe, com avaliação precoce de SD, PR ou CR na época de submissão dos estudos KEYNOTE-001 e KEYNOTE-006. Assim, 46,7% dos pacientes apresentaram SD precoce na 12ª semana até alcançar PR ou CR adequado, obtendo uma sobrevida equivalente àqueles que mantiveram PR. Todavia, pacientes com SD na 12ª semana precedida de progressão não alcançaram resultados de sobrevida adequados. Portanto, tais questões podem orientar decisões de tratamento para pacientes que alcançam SD precoce.

No estudo elaborado por Larkin J, et al. (2019) atualizam-se os resultados de sobrevivência do estudo CheckMate 067, com um mínimo de 5 anos de acompanhamento, bem como o benefício a longo prazo do tratamento combinado de nivolumabe + ipilimumabe para pacientes adultos sem tratamento prévio, com melanoma de estágio III ou IV e com status de mutação BRAFV600 positiva. Nesse sentido, a OS foi maior nos dois grupos com nivolumabe durante os 5 anos, sendo no braço combinado de 52% e no monoterápico

de nivolumabe de 44% em relação ao monoterápico ipilimumabe com OS de 26%. Nisso, a PFS foi de 11,5 meses no braço combinatório, de 6,9 meses no grupo nivolumab e 2,9 meses no grupo ipilimumabe. Ainda a ORR foi de 58% no braço combinatório, 45% no grupo nivolumabe e de 19% no grupo ipilimumabe. Entretanto, eventos adversos relacionados ao tratamento de grau III ou IV foram maiores no braço combinatório e menores no grupo nivolumabe. Portanto, mostra que os regimes contendo nivolumab foram associados a uma melhor OS e ORR entre subgrupos de pacientes.

Outrossim, o estudo de Hussein AT, et al. (2022) comparou a PFS no braço combinado de relatlimabe + nivolumabe com o braço monoterápico de nivolumabe em pacientes com idade igual ou maior que 12 anos com melanoma de estágio III ou IV, expressão LAG-3 e PD-L1 passíveis de avaliação no tecido tumoral, apresentando tratamento imunoterápico prévio. Dessa forma, o braço combinatório demonstrou maior benefício em relação ao braço monoterápico, especialmente, para pacientes com expressão de PD-L1 menor que 1%, além de maior PFS, sendo está avaliada em 12 meses de 47,7% em relação aos 36,0% do braço monoterápico.

Ademais, uma maior PFS foi observada no subgrupo de pacientes com mutações BRAF. Ainda, os pacientes com características tipicamente associadas a um pior prognóstico, como metástases viscerais, alta carga tumoral, níveis elevados de soro LDH, ou melanoma mucoso ou acral, obtiveram melhores resultados com a terapia combinada.

Logo, a inibição de duplo checkpoint no melanoma é uma opção de tratamento bem estabelecida para alcançar o benefício da OS a longo prazo. Entretanto, levanta a questão de que estudos adicionais são necessários para compreender a eficácia do relatlimabe + nivolumabe em populações que são frequentemente excluídas dos ensaios clínicos para o tratamento do melanoma, sendo nesse estudo excluídos aqueles que apresentavam melanoma uveal, metástases cerebrais ou leptomeníngicas ativas e não tratadas.

Diante deste contexto, os estudos também sugerem questões importantes sobre a individualização do tratamento bem como a necessidade de considerar as características específicas de cada paciente. Embora as terapias combinadas tenham demonstrado benefícios significativos em termos de eficácia, é essencial avaliar cuidadosamente os perfis de segurança e toxicidade além das características genéticas e clínicas dos pacientes a fim de planejar uma melhor escolha terapêutica.

Além disso, são necessárias mais pesquisas para entender completamente os mecanismos de ação das combinações de imunoterapias, bem como sua interação com o microambiente tumoral. Portanto, a personalização do tratamento, com base na compreensão mais profunda das características individuais do paciente, da biologia e da patogênese tumoral pode ser fundamental para otimizar os resultados terapêuticos das terapias combinadas, alcançar uma abordagem mais eficaz e segura no tratamento do melanoma em estágios avançados (DA SILVA IP, et al., 2019; HUSSEIN AT, et al., 2022; LARKIN J, et al., 2022).

CONCLUSÃO

Diante do exposto no presente estudo, destacou-se o papel crítico das terapias combinadas no tratamento do melanoma, evidenciando seus benefícios em relação às monoterapias. Os resultados positivos observados, tais como aumento na taxa de resposta ao tratamento, maior sobrevida global e livre de progressão, reforçam a eficácia dessas abordagens combinadas. O uso sequencial de imunoterápicos e terapia-alvo também mostrou resultados práticos, sugerindo que essa estratégia pode ser especialmente resolvida para pacientes com mutação BRAF. Os desafios relacionados à toxicidade, bem como aos efeitos adversos, não interferiram na taxa de ocorrência desses eventos, permanecendo dentro de limites aceitáveis e sustentando a viabilidade e confiabilidade das terapias combinadas. Portanto, a análise dos estudos reforça a importância contínua da pesquisa e desenvolvimento de novos protocolos terapêuticos com a combinação de imunoterápicos para o tratamento do melanoma, a fim de obter progressos significativos nos desfechos clínicos e na qualidade de vida dos pacientes oncológicos, especialmente considerando as necessidades variadas dos subgrupos de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. AMARIA RN, et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature*, 2022; 611: 155-160.
2. ASCIERTO PA, 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2021; 41(2): 212-221.
3. COEN O, et al. The DANTE trial protocol: a randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD-1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mELanoma. *BMC Cancer*, 2021; 21(761): 1-10.
4. DA SILVA IP, et al. Site-Specific Response Patterns, Pseudoprogression, and Acquired Resistance in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab Combined With Anti-PD-1 Therapy. *Cancer*, 2020; 126(1): 86-97.
5. DIAB A, et al. Beppegaldesleukin Plus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma: The Open-Label, Phase III PIVOT IO 001. *Journal of Clinical Oncology*, 2023; 41(30): 4756-4767.
6. EGGERMONT AMM, et al. PIVOT-12: a Phase III study of adjuvant bepegaldesleukin plus nivolumab in resected stage III/IV melanoma at high risk for recurrence. *Future Oncology*, 2022; 18(8): 903-913.
7. FERRUCCI PF, et al. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in *BRAF*-mutant melanoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2020; 8(2): 1-9.
8. GROSSMAN KF, et al. Adjuvant pembrolizumab versus IFN α 2b or Ipilimumab in Resected High-Risk Melanoma. *American Association for Cancer Research Journals*, 2022; 12(3): 644-653.
9. HAMID O, et al. Long-term outcomes in patients with advanced melanoma who had initial stable disease with pembrolizumab in KEYNOTE-001 and KEYNOTE-006. *European Journal of Cancer*, 2021; 157: 391-402.
10. HASANOV M, et al. An Open-Label, Randomized, Multi-Center Study Comparing the Sequence of High Dose Aldesleukin (Interleukin-2) and Ipilimumab (Yervoy) in Patients with Metastatic Melanoma. *Oncolmmunology*, 2021; 10(1): 1-10.
11. HUSSEIN AT, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 2022; 386(1): 24-34.
12. KHATTAK MA, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. *European Journal of Cancer*, 2022; 176(112957): 207-217.
13. 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*, 2022; 173: 285-296.
14. LARKIN J, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 2019; 381(16): 1535-1546.
15. LODDE GC, et al. Adjuvant treatment and outcome of stage III melanoma patients: Results of a multicenter real-world German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) study. *European Journal of Cancer*, 2023; 191(112957): 1-10.
16. LONG GV, et al. Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *NEJM Evidence*, 2023; 2(4): 1-10.
17. LUKE JJ, et al. pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*, 2022; 399(10336): 1718-1729.
18. OLSON DJ, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2021; 39(24): 2467- 2655.
19. SCHADENDORF D, et al. Safety and efficacy of nivolumab in challenging subgroups with advanced melanoma who progressed on or after ipilimumab treatment: A single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). *European Journal of Cancer*, 2019; 121: 144-153.
20. WOLCHOK JD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2024; 40(2): 127-137.