BRAZILIAN JOURNAL OF IMPLANTOLOGY AND HEALTH SCIENCES

ISSN 2674-8169

Análise de Dados Longitudinais sobre Eficácia dos Novos Agentes Imunoterápicos em Pacientes com Melanoma Metastático

Mônica Maciel Guimarães [1], Andrio Correa Barros [2], João Pedro Carrijo Cunha Câmara [3], Vitor Linhares Ribeiro [4], Anna Clara Ascendino Correa [5], Roberta Perillo Barbosa [6], Franciele Cardoso [7], Camila Freitas Barbosa [8], Mateus Augusto Ferreira Nunes [9], Larissa Ferreira Nunes [10,] Thaís de Andrade Paula [11] ,Charbell Guthierry Almeida de Mendonça [12]

Revisão Sistemática

RESUMO

O melanoma metastático é uma forma agressiva de câncer de pele caracterizada pela disseminação das células tumorais para outras partes do corpo, resultando em uma baixa taxa de sobrevida. Tradicionalmente, os tratamentos disponíveis, como a quimioterapia, apresentavam eficácia limitada e efeitos colaterais significativos. Nos últimos anos, a imunoterapia, especialmente através de inibidores de checkpoint imunológico como nivolumabe, ipilimumabe, pembrolizumabe e lambrolizumabe, emergiu como uma abordagem inovadora e promissora no tratamento do melanoma metastático. O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia e a segurança dos novos agentes imunoterápicos em pacientes com melanoma metastático. Especificamente, serão analisados estudos que investigaram o uso de nivolumabe, ipilimumabe, pembrolizumabe e lambrolizumabe, em monoterapia ou em combinação, comparando taxas de resposta, sobrevida global, sobrevida livre de progressão e perfis de segurança. Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e MEDLINE, abrangendo o período de 2013 a 2019. Os dados foram extraídos independentemente por dois revisores e analisados de forma descritiva e comparativa. Dos 152 estudos inicialmente identificados, 8 estudos foram selecionados para a revisão final com base na relevância e qualidade metodológica. Os estudos demonstraram que a combinação de nivolumabe e ipilimumabe resulta em taxas de resposta e sobrevida superiores em comparação à monoterapia. O pembrolizumabe também mostrou-se eficaz, superando o ipilimumabe e a quimioterapia em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Além disso, o nivolumabe e o lambrolizumabe apresentaram remissão tumoral duradoura e perfis de segurança gerenciáveis. Os novos agentes imunoterápicos, especialmente quando combinados, representam avanços significativos no tratamento do melanoma metastático. A combinação de nivolumabe e ipilimumabe mostrou-se altamente eficaz, oferecendo benefícios sustentáveis a longo prazo. O pembrolizumabe destacou-se como uma alternativa eficaz, melhorando a sobrevida em comparação com o ipilimumabe e a quimioterapia. Estudos futuros são essenciais para aperfeiçoar essas estratégias de tratamento e explorar novas combinações terapêuticas que possam oferecer resultados ainda melhores, consolidando a imunoterapia

como um pilar fundamental no manejo do melanoma metastático.

Palavras-chave: Descobertas; Imunoterapia; Melanoma metastático.

ABSTRACT

Metastatic melanoma is an aggressive form of skin cancer characterized by the spread of tumor cells to other parts of the body, resulting in a low survival rate. Traditionally, available treatments, such as chemotherapy, had limited efficacy and significant side effects. In recent years, immunotherapy, particularly through immune checkpoint inhibitors such as nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, and lambrolizumab, has emerged as an innovative and promising approach in the treatment of metastatic melanoma. The objective of this systematic review is to evaluate the efficacy and safety of new immunotherapeutic agents in patients with metastatic melanoma. Specifically, studies investigating the use of nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, and lambrolizumab, in monotherapy or combination therapy, will be analyzed, comparing response rates, overall survival, progression-free survival, and safety profiles. This study is a systematic review of the literature. The search was conducted in the PubMed and MEDLINE databases, covering the period from 2013 to 2019. Data were independently extracted by two reviewers and analyzed descriptively and comparatively. Of the 152 studies initially identified, 8 studies were selected for the final review based on relevance and methodological quality. The studies demonstrated that the combination of nivolumab and ipilimumab results in superior response rates and survival compared to monotherapy. Pembrolizumab also proved effective, surpassing ipilimumab and chemotherapy in terms of overall survival and progression-free survival. Additionally, nivolumab and lambrolizumab showed durable tumor remission and manageable safety profiles. New immunotherapeutic agents, especially when combined, represent significant advances in the treatment of metastatic melanoma. The combination of nivolumab and ipilimumab has proven highly effective, offering sustainable long-term benefits. Pembrolizumab emerged as an effective alternative, improving survival compared to ipilimumab and chemotherapy. Future studies are essential to refine these treatment strategies and explore new therapeutic combinations that could offer even better outcomes, consolidating immunotherapy as a fundamental pillar in the management of metastatic melanoma.

Keywords: Findings; Immunotherapy; Metastatic melanoma.

Instituição afiliada – [1] Médica pelo Hospital de Base do Distrito Federal; [2]Mestrando em Enfermagem pela Universidade Federal Do Maranhão - UFMA; [3] Médico pela Pontificia Universidade Católica de Goiás; [4] Médico Residente de Clínica Médica pelo Hospital de Urgências Governador Otávio Lage - HUGOL ; [5] Médica pela UNIRIO; [6] Médica pela FACIPLAC Gama Distrito Federal; [7] Médica pela Faculdade Morgana Potrich – FAMP; [8] Médica pelo Centro Universitário UniFG ; [9] Médico pela Universidade Professor Edson Antônio Velano - UNIFENAS BH; [10] Médica pela Universidade Professor Edson Antônio Velano - UNIFENAS BH; [11] Médica com residência em Clínica Médica pela Universidade Federal de Goiás; [12] Médico pela Universidade Federal de Goiás- campus Goiânia.

Dados da publicação: Artigo recebido em 30 de Junho e publicado em 20 de Agosto de 2024.

DOI: https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-3002-3014

Autor correspondente*: Mônica Maciel Guimarães* mmacielguimaraes@gmail.com

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

O melanoma metastático é uma forma agressiva de câncer de pele que ocorre quando as células tumorais se disseminam para outras partes do corpo. Este tipo de melanoma é especialmente difícil de tratar e está associado a uma baixa taxa de sobrevida. Tradicionalmente, as opções de tratamento eram limitadas, envolvendo principalmente quimioterapia, que muitas vezes apresentava eficácia reduzida e efeitos colaterais significativos (Topalian et al., 2014). Nos últimos anos, a imunoterapia emergiu como uma abordagem inovadora, revolucionando o tratamento do melanoma metastático.

Apesar dos avanços significativos no tratamento do melanoma metastático, a doença ainda apresenta um desafio considerável devido à sua agressividade e à alta taxa de mortalidade. Os tratamentos convencionais frequentemente não conseguem controlar a progressão da doença de forma eficaz, levando a uma necessidade urgente de novas terapias que possam melhorar os desfechos clínicos dos pacientes (Larkin et al., 2015). A imunoterapia, particularmente através do uso de inibidores de checkpoint imunológico como *nivolumabe, ipilimumabe, pembrolizumabe e lambrolizumabe*, tem mostrado potencial para preencher essa lacuna, mas a eficácia e a segurança a longo prazo desses agentes precisam ser avaliadas de forma sistemática.

A introdução dos inibidores de checkpoint imunológico representa um avanço significativo no tratamento do melanoma metastático, oferecendo novas esperanças para os pacientes que anteriormente tinham poucas opções de tratamento eficazes. Estudos preliminares indicam que esses agentes podem proporcionar taxas de resposta e sobrevida superiores em comparação com as terapias tradicionais (Robert et al., 2015; Wolchok et al., 2013). Dessa forma, avaliar de forma sistemática a eficácia e a segurança desses novos agentes é de suma importância para validar seu uso na prática clínica e para desenvolver diretrizes terapêuticas mais eficazes.

A combinação de novos agentes imunoterápicos, como *nivolumabe e ipilimumabe,* resulta em melhores taxas de resposta e maior sobrevida em pacientes com melanoma metastático em comparação com as monoterapias tradicionais ou outros tratamentos convencionais.

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia e a segurança dos novos agentes imunoterápicos em pacientes com melanoma metastático. Para isso, serão analisados estudos que investigaram o uso de *nivolumabe, ipilimumabe, pembrolizumabe e lambrolizumabe,* seja em monoterapia ou em combinação. A revisão buscará identificar padrões de eficácia e segurança, comparando taxas de resposta, sobrevida global, sobrevida livre de progressão e perfis de segurança entre os diferentes tratamentos.

Para tanto, ficou definido a seguinte questão norteadora: Qual é a eficácia e a segurança dos novos agentes imunoterápicos, como *nivolumabe, ipilimumabe, pembrolizumabe e lambrolizumabe,* no tratamento de pacientes com melanoma metastático, em termos de taxas de resposta, sobrevida global, sobrevida livre de progressão e perfis de segurança, quando comparados às terapias tradicionais?

METODOLOGIA

Esse estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura. Foi realizada com o objetivo de avaliar a eficácia dos novos agentes imunoterápicos em pacientes com melanoma metastático. Para garantir a abrangência e a relevância dos estudos incluídos, foram definidos critérios específicos de inclusão e exclusão, estratégias de busca detalhadas, e métodos rigorosos de extração e análise de dados.

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e MEDLINE, abrangendo o período de 2013 a 2019. Os termos de pesquisa e descritores booleanos utilizados foram cuidadosamente selecionados para maximizar a recuperação de estudos relevantes. As palavras-chave e descritores booleanos utilizados incluíram: "nivolumab" AND "ipilimumab" AND "melanoma metastático", "pembrolizumab" AND "advanced melanoma", "lambrolizumab" AND "anti-PD-1" AND "melanoma", "immunotherapy" AND "response rate" AND "overall survival", e "progression-free survival" AND "safety profile".

Os critérios de inclusão foram estabelecidos como: tipo de estudo (ensaios clínicos randomizados, estudos de fase 1/2, e estudos de acompanhamento de longo prazo), população (pacientes com diagnóstico confirmado de melanoma metastático), intervenção (tratamento com agentes imunoterápicos, incluindo nivolumabe,

ipilimumabe, pembrolizumabe e lambrolizumabe, seja em monoterapia ou em combinação), desfechos (taxas de resposta objetiva, sobrevida global, sobrevida livre de progressão e perfil de segurança), e período de publicação (estudos publicados entre 2013 e 2019).

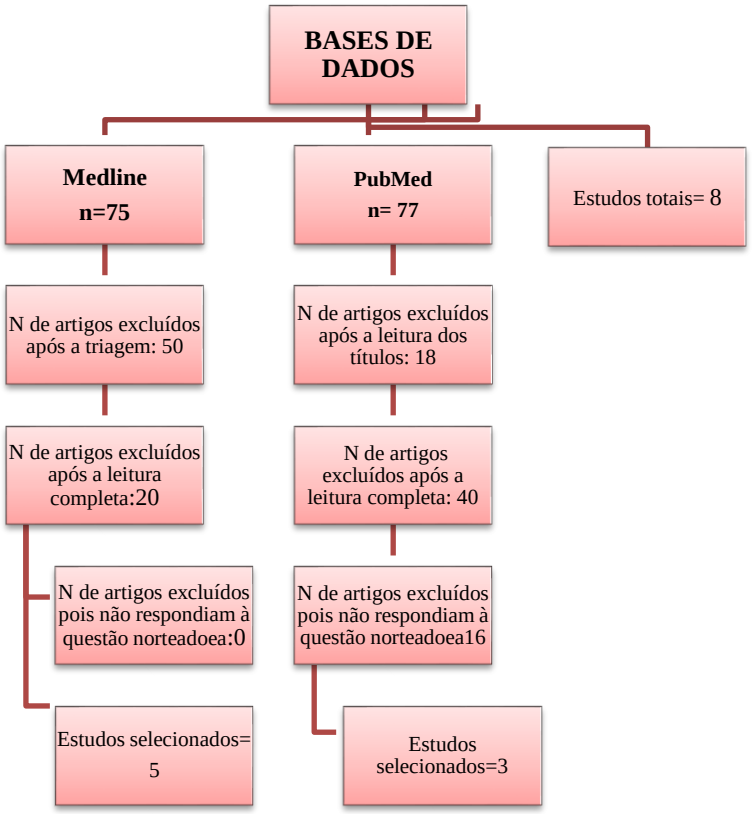
Os critérios de exclusão incluíram: tipo de estudo (estudos não-randomizados, relatos de caso, revisões e meta-análises), população (estudos que incluíram pacientes com outros tipos de câncer ou com melanoma em estágio inicial), intervenção (estudos que avaliaram intervenções não relacionadas à imunoterapia), e desfechos (estudos que não reportaram os desfechos primários de interesse, como taxas de resposta e sobrevida).

O processo de seleção dos estudos iniciou-se com a identificação dos estudos, onde a busca inicial nas bases de dados resultou em 152 estudos potenciais. Na triagem dos estudos, os títulos e resumos foram revisados para remover duplicatas e estudos que não atendiam aos critérios de inclusão, resultando em 84 estudos restantes. A elegibilidade foi determinada através da avaliação detalhada dos textos completos dos 84 estudos, dos quais 24 foram considerados elegíveis para a extração de dados. Na inclusão final, dos 24 estudos elegíveis, 8 foram selecionados para a revisão sistemática final, com base na relevância e na qualidade metodológica.

Os dados foram extraídos de forma independente por dois revisores para garantir a precisão e a consistência. As informações extraídas incluíram: dados demográficos dos pacientes (idade, sexo, características basais), detalhes da intervenção (tipo de agente imunoterápico, dose, duração do tratamento), desfechos principais (taxas de resposta objetiva, sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos), e métodos estatísticos utilizados para analisar os desfechos.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva e comparativa, destacando as diferenças e similaridades nos desfechos clínicos entre os estudos. As taxas de resposta, sobrevida global, sobrevida livre de progressão e perfis de segurança foram comparados para identificar padrões de eficácia e segurança dos agentes imunoterápicos. O processo é ilustrado na figura 1.

Figura 1- Fluxograma



Fonte: Autores (2024).

RESULTADOS

Abaixo, uma síntese dos 8 estudos achados.

Tabela 1- Estudos selecionados

Título	Autor	Jornal	Ano	PubMed ID	Objetivo	Método	Achados
Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma	Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., *et al.*	The New England Journal of Medicine	2015	26359337	Compare the efficacy of nivolumab plus ipilimumab vs monotherapy in untreated melanoma.	Randomized controlled trial	Nivolumab plus ipilimumab showed higher response rates and survival compared to monotherapy.
Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma	Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., *et al.*	The New England Journal of Medicine	2015	25891173	Evaluate pembrolizumab vs ipilimumab in advanced melanoma.	Randomized controlled trial	Pembrolizumab had superior overall survival and progression-free survival

							compared to ipilimumab.
Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab	Topalian, S. L., Sznol, M., McDermott, D. F., *et al.*	Journal of Clinical Oncology	2014	24667642	Assess survival, durable tumor remission, and long-term safety with nivolumab.	Phase 1/2 clinical trial	Nivolumab provided durable tumor remission and was well-tolerated over the long term.
Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma	Wolchok, J. D., Kluger, H., Callahan, M. K., *et al.*	The New England Journal of Medicine	2013	23724913	Investigate nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma.	Phase 1/2 clinical trial	Nivolumab plus ipilimumab resulted in better response rates compared to either drug alone.
Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma	Hamid, O., Robert, C., Daud, A., *et al.*	The New England Journal of Medicine	2013	23724914	Evaluate safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma.	Phase 1 clinical trial	Lambrolizumab demonstrated promising tumor response rates with manageable safety profile.
Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Alone versus Ipilimumab Alone in Advanced Melanoma	Hodi, F. S., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., *et al.*	The New England Journal of Medicine	2018	29627398	Compare nivolumab plus ipilimumab, nivolumab alone, and ipilimumab alone in advanced melanoma.	Randomized controlled trial	Combination therapy with nivolumab and ipilimumab improved survival outcomes compared to monotherapy.
Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002)	Ribas, A., Puzanov, I., Dummer, R., *et al.*	The Lancet Oncology	2015	26115796	Compare pembrolizumab vs investigator-choice chemotherapy in ipilimumab-refractory melanoma.	Phase 2 randomized controlled trial	Pembrolizumab improved progression-free survival compared to chemotherapy.

Five-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma	Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., *et al.*	The New England Journal of Medicine	2019	31091374	Assess five-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma.	Long-term follow-up study	Five-year follow-up showed sustained benefits with nivolumab plus ipilimumab.

Fonte: Os autores (2024).

O estudo conduzido por Larkin *et al.* (2015) comparou a eficácia da combinação de *nivolumabe* e *ipilimumabe versus* a monoterapia em pacientes com melanoma metastático não tratado. Os resultados mostraram que a combinação dos agentes resultou em taxas de resposta mais altas e uma maior sobrevida em comparação à monoterapia, posicionando essa combinação como um tratamento de primeira linha eficaz. De maneira similar, Robert *et al.* (2015) avaliaram *pembrolizumabe* em comparação com *ipilimumabe* em melanoma avançado. Os achados indicaram que o *pembrolizumabe* proporcionou uma sobrevida global e uma sobrevida livre de progressão superiores em comparação ao *ipilimumabe*., destacando a eficácia do *pembrolizumabe* como uma opção de tratamento preferível em pacientes com melanoma avançado.

Topalian *et al.* (2014) investigaram a sobrevida, remissão tumoral duradoura e segurança a longo prazo em pacientes tratados com *nivolumabe*. O estudo demonstrou que o *nivolumabe* não apenas proporcionou remissão tumoral duradoura, mas também foi bem tolerado a longo prazo, sugerindo um perfil de segurança favorável. De forma complementar, Wolchok *et al.* (2013) exploraram a combinação de nivolumabe e *ipilimumabe* em pacientes com melanoma avançado. A combinação resultou em taxas de resposta significativamente melhores em comparação com qualquer um dos agentes isoladamente, reforçando a eficácia da terapia combinada.

No contexto da segurança e eficácia, Hamid *et al.* (2013) avaliaram a segurança e respostas tumorais ao *lambrolizumabe* (anti-PD-1) em pacientes com melanoma. Os resultados mostraram que o *lambrolizumabe* apresentou taxas de resposta tumoral promissoras e um perfil de segurança gerenciável, validando-o como uma opção terapêutica eficaz. Hodi *et al.* (2018) compararam a eficácia de *nivolumabe* combinado com *ipilimumabe, nivolumabe* isolado e *ipilimumabe* isolado em melanoma avançado.

A combinação de *nivolumabe* e *ipilimumabe* melhorou significativamente os desfechos de sobrevida em comparação com as monoterapias, confirmando a eficácia superior da terapia combinada.

Ribas *et al.* (2015) compararam *pembrolizumabe* com a quimioterapia escolhida pelo investigador em pacientes com melanoma refratário ao *ipilimumabe*. O *pembrolizumabe* melhorou a sobrevida livre de progressão em comparação com a quimioterapia, posicionando-se como uma alternativa superior em casos de resistência ao *ipilimumabe*. Larkin *et al.* (2019) realizaram um acompanhamento de cinco anos dos resultados de pacientes tratados com a combinação de *nivolumabe* e *ipilimumabe*. Os resultados a longo prazo mostraram benefícios sustentados, com uma sobrevida global prolongada, confirmando a durabilidade e eficácia da combinação ao longo de cinco anos.

A análise dos estudos demonstra a eficácia dos novos agentes imunoterápicos, particularmente quando combinados, no tratamento do melanoma metastático. Os estudos conduzidos por Larkin *et al.* (2015) e Wolchok *et al.* (2013) demonstram que a combinação de *nivolumabe e ipilimumabe* oferece uma vantagem significativa em termos de resposta e sobrevida em comparação à monoterapia. Esta combinação tem se mostrado eficaz tanto em tratamentos iniciais quanto em acompanhamentos de longo prazo, conforme evidenciado por Larkin *et al.* (2019). Em comparação, Robert *et al.* (2015) e Ribas *et al.* (2015) mostraram que o *pembrolizumabe* é uma alternativa eficaz, superando o *ipilimumabe* e a quimioterapia em vários desfechos. O *pembrolizumabe* não apenas proporcionou melhor sobrevida global, mas também melhorou a sobrevida livre de progressão em pacientes refratários ao *ipilimumabe*, destacando sua eficácia em diferentes estágios do tratamento do melanoma.

Topalian *et al.* (2014) e Hamid *et al.* (2013) forneceram percepções importantes sobre a segurança e eficácia a longo prazo do *nivolumabe* e *lambrolizumabe*, respectivamente. Ambos os estudos indicaram que esses agentes oferecem remissão tumoral duradoura e um perfil de segurança gerenciável, reforçando seu uso como terapias viáveis a longo prazo. Os achados de Hodi *et al.* (2018) corroboram a superioridade da combinação de *nivolumabe* e *ipilimumabe* em comparação com as monoterapias, validando ainda mais o uso da terapia combinada em melanoma avançado.

Sendo assim, os novos agentes imunoterápicos, particularmente quando usados em combinações como *nivolumabe* e *ipilimumabe*, representam avanços significativos no tratamento do melanoma metastático. A combinação desses agentes não apenas melhora as taxas de resposta e sobrevida, mas também oferece benefícios sustentados a longo prazo, destacando a importância da imunoterapia combinada no manejo do melanoma metastático.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados evidenciam que os novos agentes imunoterápicos, especialmente quando combinados, representam avanços significativos no tratamento do melanoma metastático. A combinação de *nivolumabe* e *ipilimumabe* mostrou-se altamente eficaz, resultando em taxas de resposta e sobrevida superiores tanto em tratamentos iniciais quanto em acompanhamentos de longo prazo. Esse regime terapêutico, conforme demonstrado em diversos estudos, oferece benefícios clínicos sustentáveis e melhora a qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, o *pembrolizumabe* destacou-se como uma alternativa eficaz, superando o *ipilimumabe* e a quimioterapia em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, inclusive em pacientes refratários ao *ipilimumabe*. Esses achados sublinham a importância da imunoterapia no manejo do melanoma avançado, proporcionando novas opções terapêuticas que anteriormente não estavam disponíveis.

Estudos sobre a segurança e a eficácia a longo prazo do *nivolumabe* e *lambrolizumabe* mostraram que esses agentes oferecem remissão tumoral duradoura com um perfil de segurança gerenciável. A continuidade da pesquisa nessa área é fundamental para aperfeiçoar as estratégias de tratamento e desenvolver novas combinações terapêuticas que possam oferecer ainda melhores resultados.

Em síntese, a imunoterapia, particularmente em combinações, surge como uma abordagem promissora e revolucionária para o tratamento do melanoma metastático, trazendo esperança renovada para pacientes e abrindo caminho para futuras inovações no campo da oncologia.

.

REFERÊNCIAS

HAMID, O.; ROBERT, C.; DAUD, A., et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. **The New England Journal of Medicine,** v. 369, p. 134-144, 2013.

HODI, F. S.; CHIARION-SILENI, V.; GONZALEZ, R., et al. Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Alone versus Ipilimumab Alone in Advanced Melanoma. **The New England Journal of Medicine,** v. 378, p. 2006-2017, 2018.

LARKIN, J.; CHIARION-SILENI, V.; GONZALEZ, R., et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. **The New England Journal of Medicine,** v. 373, p. 23-34, 2015.

LARKIN, J.; CHIARION-SILENI, V.; GONZALEZ, R., et al. Five-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, p. 1535-1546, 2019.

RIBAS, A.; PUZANOV, I.; DUMMER, R., et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 8, p. 908-918, 2015.

ROBERT, C.; SCHACHTER, J.; LONG, G. V., et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. **The New England Journal of Medicine,** v. 372, p. 2521-2532, 2015.

TOPALIAN, S. L.; SZNOL, M.; MCDERMOTT, D. F., et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 10, p. 1020-1030, 2014.

WOLCHOK, J. D.; KLUGER, H.; CALLAHAN, M. K., et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 369, p. 122-133, 2013.