APLICAÇÃO DE IMUNOTERAPIA COMBINADA PARA INIBIÇÃO DA PROGRESSÃO DO MELANOMA

IASMIM FERNANDA DOS SANTOS; LAURA NOEME MACEDO RIBEIRO; DANIELLE NOGUEIRA DE ASSIS·

RESUMO

Introdução: O melanoma trata-se de um câncer de pele que promove a proliferação atípica das células produtoras do pigmento da pele (melanócitos). O sistema imunológico exerce ação primordial na vigilância contra o desenvolvimento do câncer, por meio da atuação de linfócitos T direcionados a antígenos específicos do tumor. Para se desenvolver e proliferar, as células malignas promovem um escape imunológico, caracterizado pela resistência ao sistema imune e pelo crescimento desordenado e exacerbado, que leva as células tumorais a assumirem um comportamento biológico agressivo. **Objetivos:** O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura de caráter analítico com a temática de Imunoterapia combinada para a inibição do melanoma. **Material e métodos:** Sendo seguidos os respectivos passos: leitura exploratória; leitura seletiva, pelo título e resumo, e escolha dos artigos que se adequam aos objetivos e tema de estudo; análise dos textos na íntegra, realização de leitura interpretativa e redação. **Resultados:** Em doentes com expressão reduzida de PD-L1 tumoral, foi estabelecido um aumento da sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global (OS) para a associação de nivolumab com ipilimumab, em relação a nivolumab em monoterapia. **Conclusão:** Foi possível concluir que esses medicamentos bloqueiam a inibição dos linfócitos T, estimulam o funcionamento do sistema imune e consequentemente promovem a atenuação da proliferação atípica dos melanócitos. Todavia, estes fármacos podem apresentar reações adversas inflamatórias resultantes de atividade imunitária aumentada ou excessiva, dentre elas pode-se citar pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia auto imune (incluindo paralisia do nervo facial e abducente), entre outras. De acordo com as pesquisas, estas reações foram notificadas em menos de 1% dos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab, em ensaios clínicos.

Palavras-chave: nivolumab; ipilimumab; câncer; tratamento; inibidores.

ABSTRACT

Introduction: Melanoma is a skin cancer that promotes the atypical proliferation of skin pigment-producing cells (melanocytes). The immune system plays an essential role in the surveillance or development of cancer, through the activation of T lymphocytes directed to tumor-specific antigens. When developing and proliferating, malignant cells promote an immune escape, characterized by resistance to the immune system and disordered and exacerbated growth, which leads tumor cells to assume an aggressive biological behavior. **Objectives:**The present study consists of an integrative review of the analytical literature on the subject of combined immunotherapy for the inhibition of melanoma. **Material and methods:** Following the respective steps: exploratory reading; selective reading, by title and abstract and selection of material that fits the objectives and topic of study; analytical reading and analysis of texts in full, performing reading and interpretive writing. **Results:** In patients

with reduced PD-L1 tumor expression, an increase in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was established for the combination of nivolumab with ipilimumab, related to nivolumab monotherapy. **Conclusion:**It was possible to conclude that these drugs block the inhibition of T lymphocytes, stimulate the functioning of the immune system and consequently promote the attenuation of the atypical proliferation of melanocytes. However, these drugs may present inflammatory adverse reactions resulting from increased or excessive immune activity, among them we can mention pancreatitis, uveitis, demyelination, autoimmune neuropathy (including facial and abducens nerve palsy), among others. According to surveys, these reactions were reported in less than 1% of the patients treated with ipilimumab in combination with nivolumab in clinical trials.

Key words: nivolumab; ipilimumab; cancer; treatment; inhibitors.

1 INTRODUÇÃO

O melanoma trata-se de um câncer de pele que promove a proliferação atípica das células produtoras do pigmento da pele (melanócitos). A manifestação desse câncer pode ocorrer em todas as faixas etárias, porém em menor incidência na infância (Soutor e Hordinsky, 2014). Entre as manifestações clínicas, pode-se notar a presença de lesões pigmentadas com coloração variável, apresentando assimetrias, bordas irregulares e diâmetro superior a 6 cm. Essas lesões podem acometer diversas regiões do corpo, com prevalência entre os casos em região de dorso, região interescapular, membros superiores e inferiores. Além disso, pode apresentar caráter agressivo e invasivo possibilitando metástases em outros órgãos e linfonodos (PEREZ, 2014).

O Instituto Nacional de Câncer estimou que no período entre 2020 e 2022, surgiriam novos casos de melanoma, sendo que 4250 seriam em mulheres e 4200 em homens. (INCA, 2021). A incidência do melanoma é representada por cerca de 4% dos tumores de pele e, a taxa de 73% de sobrevida média em cinco anos ocorre nos países desenvolvidos, já em países em desenvolvimento a taxa é de 56%. No sul do Brasil, concentram-se as maiores taxas entre homens e mulheres, com estudos demonstrando que os novos casos dobram no período de 10 a 15 anos. Em parâmetro mundial, o Brasil ocupava a 15º posição de incidência do tumor, em 2004. Estudos demonstram que se tratado precocemente, o câncer pode ser curado. Porém, quando a doença não é diagnosticada na fase inicial, a taxa de letalidade é alta. (DIMATOS, et al, 2009)

O sistema imunológico exerce ação primordial na vigilância contra o desenvolvimento do câncer, por meio da atuação de linfócitos T direcionados a antígenos específicos do tumor.

Para se desenvolver e proliferar, as células malignas promovem um escape imunológico, caracterizado pela resistência ao sistema imune e pelo crescimento desordenado e exacerbado, que leva as células tumorais a assumirem um comportamento biológico agressivo (LIMA et al., 2012). Para contornar esses problemas, a imunoterapia anti tumoral surge como tratamento potencial, que bloqueia a ação de proteínas expressas pelas células tumorais com efeito de evasão imunológica. Nesse contexto, as duas principais vias implicadas são as das proteínas PD-1/PD-L1 e CTLA-4 (CAO et al., 2015). Assim sendo, este estudo tem como finalidade apresentar, comparar e analisar o uso e benefícios da imunoterapia combinada de Ipilimumab e Nivolumab para o tratamento do câncer de pele melanoma, com o propósito de inibir a sua progressão.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura de caráter analítico com a temática de Imunoterapia combinada para a inibição do melanoma. A coleta dos dados foi realizada no período de 05 de janeiro a 20 de fevereiro de 2022. Para a pesquisa dos artigos, utilizou-se as bases de dados *Scientific Eletrônic Library Online* (SCIELO), *Google Scholar* (Google Acadêmico) e *National Library of Medicine* (PUBMED). A busca teve como principais critérios de inclusão: artigos publicados nos idiomas inglês e português, no período de 28 de dezembro de 2021 à 26 de fevereiro de 2022, que abordassem a imunoterapia, a patogênese do melanoma e o uso de imunoterapia combinada. Foram excluídos artigos duplicados, artigos de revisão e artigos cuja temática não se adequava aos objetivos do estudo.

Mediante a escolha dos artigos, selecionados de acordo com os critérios supracitados, foram seguidos os respectivos passos: leitura exploratória; leitura seletiva, pelo título e resumo, e escolha dos artigos que se adequam aos objetivos e tema de estudo; análise dos textos na íntegra, realização de leitura interpretativa e redação. Depois de realizadas as etapas anteriores, concluiu-se o "corpus do estudo", estabelecendo os assuntos mais destacáveis sobre o tema nas seguintes categorias: inibidores de *checkpoint* imunológico, propriedades farmacológicas do Nivolumab, propriedades farmacológicas do Ipilimumab e Nivolumab combinado com Ipilimumabe no tratamento do melanoma.

3 RESULTADOS

Inicialmente, foram identificados 947.860 estudos nas bases de dados utilizadas, com descritores como "Melanoma" e "Imunoterapia combinada". Após leitura rápida de título e resumo, foram selecionados 45 artigos, dos quais 7 foram escolhidos para o desenvolvimento do presente estudo, uma vez que, após a leitura na íntegra, foram aqueles que apresentaram relevância para o trabalho.

3 DISCUSSÃO

2.1 Inibidores de checkpoint imunológico

A imunoterapia compreende a utilização de drogas que visam aumentar a imunidade contra as células tumorais. Atualmente, as drogas mais utilizadas são anticorpos monoclonais contra os inibidores de *checkpoint* (moléculas de controle imunológico que precisam ser ativadas ou desativadas para iniciar uma resposta imunológica) que atuam no antígeno-4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), como o fármaco ipilimumabe, e na proteína-1 destas células, responsável pela morte celular programada (PD-1) e que inibe a cascata que ativa os linfócitos T. O fármaco nivolumab atua por este mecanismo. (TREU, CURT, et al, 2021).

A proteína PD-1 tem função regulatória na resposta imune, diminuindo a ativação imunitária e promovendo a tolerância imunológica ao suprimir a atividade pró-inflamatória de linfócitos T. Essa proteína é expressa durante a ativação inicial das células T, e um dos seus ligantes (a proteína PD-L1) apresenta expressão aumentada em diferentes tipos de câncer, diminuindo a resposta imune contra o tumor. A interação entre PD-1 e PD-L1 interrompe a ativação das células T citotóxicas, induz a apoptose das células T e reduz a produção de citocinas citotóxicas, suprimindo assim as respostas imunes antitumorais. Já existem anticorpos monoclonais que têm como alvo tanto PD-1 quanto PD-L1. Como exemplo cita-se o Atezolizumabe, que reconhece e se liga à proteína PD-L1 super expressa nos tumores, diminuindo a expressão dessa proteína e fazendo com que os tumores voltem a ser detectados pelo sistema imune. Isso ocorre com o aumento da ação de células T citotóxicas (TLC), bem como de células NK e macrófagos, e a produção de citocinas estimulatórias da resposta imunológica (FISHER et al., 20)

Como a ação da PD-1 é principalmente celular intrínseca, os efeitos colaterais associados ao sistema imune com as terapias bloqueadoras de PD-1 têm sido consideravelmente menos graves quando comparados a terapias inibitórias de CTLA-4, que também demonstraram ter sucesso na clínica. As terapias desenvolvidas para reestimular a imunidade anti tumoral mediada pelas células T são particularmente desejáveis, visto que a ativação do sistema imune adaptativo contra tumores não apenas proporciona um excelente grau de precisão, devido à geração de receptores de antígenos altamente específicos contra antígenos tumorais, como também gera uma memória de longa vida, o que pode diminuir significativamente a probabilidade de recidiva do tumor (DELVES, 2018).

Estudos pré-clínicos em animais, utilizando anticorpos bloqueadores dirigidos contra PD-1 ou PD-L1 mostraram efeitos promissores na reestimulação da resposta imune mediada por células T para promover a regressão do tumor. Muitas terapias bloqueadoras de PD-1/PD-L1 estão atualmente em estudos clínicos de fase avançada e produziram respostas clínicas notáveis em vários tipos de tumores, incluindo uma taxa de resposta de 38% com o fármaco anti-PD-1, MK-3475, em pacientes com melanoma avançado (DELVES, 2018).

Assim sendo, tendo em vista a farmacodinâmica acima citada, esses medicamentos bloqueiam a inibição dos linfócitos T, estimulam o funcionamento do sistema imune e consequentemente promovem a atenuação da proliferação atípica dos melanócitos.

2.2 Propriedades farmacológicas do Nivolumab

O Nivolumab é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb), que se liga aos receptores de morte programada-1 (PD-1), em linfócitos T, e bloqueia a sua interação com PD-L1 e PD-L2 que são expressos em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressos por células tumorais ou outras células no microambiente tumoral, responsáveis pela inibição da proliferação de células T e secreção de citocina. O receptor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controle das respostas imunitárias das células T. Portanto, o nivolumab potencia as respostas de células T, incluindo respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2. Estudos realizados em modelos de camundongos singênicos, o bloqueio da atividade PD-1 resultou numa diminuição do crescimento do tumor (European Medicines Agency, 2021).

O Nivolumab foi submetido a estudos que avaliaram seu efeito em pacientes com comprometimento renal leve, médio e grave e pacientes hepáticos com comprometimento leve. Não foram relatadas alterações clinicamente significativas de comprometimento renal e/ou hepático com o uso do fármaco, indicando segurança no tratamento, embora maior atenção no acompanhamento clínico seja necessária (SILVA; STROKA; FUSCO, 2019). Estudos de fase III resultaram na aprovação do uso de Nivolumab para melanoma irressecável ou metastático (câncer se espalha para outros órgãos). Nesse estudo, 68% dos pacientes apresentaram efeitos adversos leves a moderados causados pelo tratamento com Nivolumab, como fadiga, prurido e diarreia (SANTOS, 2020).

2.3 Propriedades farmacológicas do Ipilimumab

O antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4) é um regulador chave da atividade das células T. O Ipilimumab é um inibidor do ponto de controle imunológico CTLA-4 que bloqueia os sinais inibitórios das células T induzidos por via do CTLA-4, aumentando o número de células T efetoras reativas que se mobilizam para criar um ataque imunológico direto das células T contra as células tumorais. O bloqueio de CTLA-4 pode também reduzir a função reguladora da célula T, o que pode contribuir para uma resposta imunológica antitumoral. O Ipilimumab pode reduzir seletivamente as células T reguladoras no local do tumor, levando a um aumento de células T efetoras intratumorais/ células T reguladoras, o que conduz à morte das células tumorais. Em pacientes com melanoma que receberam Ipilimumab, a média das contagens absolutas dos linfócitos do sangue periférico aumentou durante o período das doses de indução. Nos estudos de fase 2, este aumento foi dependente da dose (European Medicines Agency, 2021).

O Ipilimumab pode estar associado a reações adversas inflamatórias resultantes de atividade imunitária aumentada ou excessiva (reações adversas imunitárias), provavelmente relacionadas com o seu mecanismo de ação. As reações adversas imunitárias podem ser graves ou potencialmente fatais, representadas por efeitos gastrointestinais, hepáticos, cutâneos, neurológicos, endócrinos e outros. Um diagnóstico precoce e uma gestão adequada são essenciais para minimizar as complicações potencialmente fatais (European Medicines Agency, 2021).

2.4 Nivolumab combinado com Ipilimumab no tratamento do melanoma

Em um estudo realizado pela Universidade de Chicago em 2016, foi aplicada a combinação de Nivolumab e Ipilimumab no tratamento do câncer de pele melanoma em 60 pacientes. Os pacientes que não responderam imunologicamente a essa combinação foram identificados na 6ª semana após o início do tratamento. Em pacientes com estágio III e IV com melanoma irressecável, a dosagem padrão consistiu em duas doses de Nivolumab, um anticorpo PD-1, e 3 mg/kg de Ipilimumab e um anticorpo anti CTLA-4 e. Pacientes que utilizaram doses menores que quatro, devido ao risco de toxicidade, ainda assim obtiveram respostas positivas e consistentes (University of Chicago, 2016).

Os pacientes que obtiveram respostas completas ou parciais de estabilidade no melanoma e não exibiram aumento na carga tumoral apresentando um efeito anti tumoral favorável e precoce, fizeram a transição de uso de combinação dos fármacos para a manutenção com apenas o Nivolumab. Dentre os pacientes que sofreram toxicidade relacionada a combinação de Ipilimumab e Nivolumab para o tratamento de qualquer estágio, após acompanhamento de 11 meses, 57% deles experienciaram grau 3 ou 4 de toxicidade, dois morreram de miocardite e um morreu de uma provável insuficiência adrenal. Os 19 pacientes que não alcançaram o efeito antitumoral favorável na 6ª semana e não foram eleitos para diminuir a imunoterapia combinada obtiveram resposta com a dosagem combinada em andamento (University of Chicago, 2020). Em doentes com expressão reduzida de PD-L1 tumoral, foi estabelecido um aumento da sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global (OS) para a associação de nivolumab com ipilimumab, em relação a nivolumab em monoterapia (European Medicines Agency, 2021) .

As seguintes reações adversas imunitárias foram notificadas em menos de 1% dos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab em ensaios clínicos entre doses e tipos de tumores: pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia auto imune (incluindo paralisia do nervo facial e abducente), síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, síndrome miasténico, meningite asséptica, encefalite, gastrite, sarcoidose, duodenite, miosite, miocardite e rabdomiólise. Com base na gravidade da reação adversa, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteróides. Após a melhora dos sintomas, o ipilimumab em associação com nivolumab pode ser retomado após redução gradual do corticosteróide (European Medicines Agency, 2021).

4 CONCLUSÃO

Tendo em vista os estudos realizados no campo da imunoterapia para o melanoma é possível concluir que há efeitos promissores na reestimulação da resposta imune mediada por células T para promover a regressão do tumor. Muitas **t**erapias bloqueadoras de PD-1/PD-L1 e CTLA-4 estão atualmente em estudos clínicos de fase avançada e produziram respostas clínicas notáveis em pacientes com melanoma avançado. Além disso, nota-se que mesmo em pacientes que fizeram uso de doses menores da imunoterapia conjugada (Ipilimumab e Nivolumab), devido ao risco de toxicidade, respostas positivas e consistentes puderam ser obtidas. Pacientes que obtiveram respostas completas ou parciais de estabilidade no melanoma, não exibiram aumento na carga tumoral e tiveram um efeito antitumoral favorável e precoce. Todavia, é plausível pontuar limitações no tratamento, como a toxicidade dos fármacos, salientando a necessidade de futuras pesquisas realizadas nesse âmbito.

REFERÊNCIAS

CÂNCER, Instituto Nacional de. **Câncer de pele melanoma**. Inca, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>. Acesso em: 22 de Janeiro de 2022.

CHICAGO, University of. **Pembrolizumab and Ipilimumab After Prior Immunotherapy for Melanoma**. Clinical Trials Gov, 2016. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02743819> Acesso em: 22 de Janeiro de 2022.

DELVES, P. **Fundamentos de Imunologia.** 13ª edição. Guanabara Koogan, 21 de Maio de 2018.

DeRosier, John, Margolin, Kim M. D.; In, Gino M. D. **Fewer nivolumab doses with ipilimumab appear effective in unresectable melanoma.** Portal Regional da BVS, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1017385> Acesso em: 05 de Janeiro de 2022.

DIMATOS, Dimitri; DUARTE, Felipe; MACHADO, Robson; VIEIRA, Vilberto; VASCONCELLOS, Zulmar; BINS-ELY, Jorge. **Melanoma cutâneo no Brasil.** Research Gate, 2009. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Jorge-Ely/publication/343838295_Skin_melanoma_in_brazil/links/60a7bf75a6fdcc6d6263b3de/Skin-melanoma-in-brazil.pdf>. Acesso em: 22 de Janeiro de 2022.

Europa. **Anexo I Resumo das características do medicamento.** Europa. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pt.pdf>. Acesso em: 22 de Janeiro de 2022.HORDINSKY, M; Soutor e Carol. Dermatologia Clínica. 1ª Edição. AMGH, 19 de Agosto de 2014.

MENDONÇA, Guinar Azevedo e Silva. **Risco crescente de melanoma de pele no Brasil**. Scielo, 1992. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rsp/1992.v26n4/290-294>. Acesso em: 15 de Janeiro de 2022.

MOURA, Cecília; PIRES, Eugénia. **Revisão e Atualização dos Inibidores dos Checkpoints Imunológicos no Melanoma**. Semantic Scholar, 2018. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/2851/3f8c52dd16403c621e8d70afc63ae0ce3fc5.pdf>. Acesso em: 22 de Janeiro de 2022.

PEREZ, E. **Fundamentos de Patologia.** 1ª Edição. Editora Saraiva, 27 de Março de 2014.

POLIDO, Iasmim. **Caracterização do perfil imune celular e solúvel de pacientes com melanoma metastático submetidos à terapia com inibidores de checkpoints imunológicos.** Disponível em: <https://accamargo.phlnet.com.br/MESTRADO/2020/IPSantos/IPSantos.pdf> Acesso em: 08 de Janeiro de 2022.
Treu, Curt, M. et al. **Câncer de pele: manual teórico-prático.** Disponível em: Minha Biblioteca, Editora Manole, 2021.

WAINSTEINS, Alberto J. A.; BELFORT, Francisco A. **Conduta para o melanoma cutâneo.** Scielo, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/D3G4nyyMSTfLcFcpM93bNKk/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 08 de Janeiro de 2022.