



## ***Uso de Anticorpos Monoclonais na Imunoterapia do Melanoma Avançado: Revisão Narrativa***

Carlos Roberto de Almeida Martins Júnior<sup>1</sup>, Bruna Eduarda Cardoso Cicuto<sup>2</sup>, Rafaela Nogueira Araújo<sup>3</sup>, Leticia Lazzarini Bulla<sup>4</sup>, Leila Trevizan<sup>5</sup>

### REVISÃO DE LITERATURA

#### **RESUMO**

O melanoma avançado é um desafio crítico na oncologia devido à sua alta mortalidade e resistência aos tratamentos tradicionais como quimioterapia e terapias direcionadas, que muitas vezes são limitados em eficácia e causam efeitos colaterais severos. Recentemente, a imunoterapia com anticorpos monoclonais surgiu como uma abordagem revolucionária no tratamento deste tipo de câncer. Estes anticorpos são projetados para se ligar a antígenos específicos em células cancerígenas, fortalecendo a resposta imunológica e promovendo a destruição das células tumorais. O ipilimumabe, por exemplo, inibe CTLA-4, enquanto o nivolumabe e o pembrolizumabe direcionam a proteína PD-1, demonstrando sucesso significativo em prolongar a sobrevida em pacientes com melanoma avançado. Apesar dos avanços, a imunoterapia também apresenta desafios, como efeitos adversos imunomediados (colite, hepatite) que requerem manejo cuidadoso, além da questão da resistência ao tratamento, que exige pesquisa contínua para desenvolver estratégias mais eficazes. A busca por biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento e a personalização da terapia com base no perfil genético e imunológico dos pacientes são áreas promissoras para maximizar a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos adversos. Em resumo, a imunoterapia com anticorpos monoclonais representa um avanço significativo no tratamento do melanoma avançado, oferecendo novas perspectivas e esperança para pacientes com opções terapêuticas historicamente limitadas.

**Palavras-chave:** Melanoma avançado, imunoterapia, anticorpos monoclonais, desafios de tratamento

# Use of Monoclonal Antibodies in Advanced Melanoma Immunotherapy: Narrative Review

## ABSTRACT

Advanced melanoma poses a critical challenge in oncology due to its high mortality rate and resistance to traditional treatments such as chemotherapy and targeted therapies, which often have limited efficacy and cause severe side effects. Recently, monoclonal antibody immunotherapy has emerged as a revolutionary approach in treating this type of cancer. These antibodies are designed to bind to specific antigens on cancer cells, enhancing the immune response and promoting the destruction of tumor cells. For example, ipilimumab inhibits CTLA-4, while nivolumab and pembrolizumab target the PD-1 protein, showing significant success in extending survival in patients with advanced melanoma. Despite these advances, immunotherapy also presents challenges such as immune-related adverse effects (colitis, hepatitis) that require careful management, along with treatment resistance, necessitating ongoing research to develop more effective strategies. The search for predictive biomarkers of treatment response and personalized therapy based on patients' genetic and immune profiles are promising areas to maximize therapeutic efficacy and minimize adverse effects. In summary, monoclonal antibody immunotherapy represents a significant advancement in the treatment of advanced melanoma, offering new perspectives and hope for patients historically limited in therapeutic options.

**Keywords:** Advanced melanoma, immunotherapy, monoclonal antibodies, treatment challenges

**Instituição afiliada** – Universidade de Rio Verde <sup>1</sup>, Unicesumar<sup>2</sup>, Universidade Federal de Uberlândia <sup>3</sup>, Faculdades Pequeno Príncipe<sup>4</sup>, UERN<sup>5</sup>

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 28 de Maio e publicado em 18 de Julho de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p1638-1646>

**Autor correspondente:** Carlos Roberto de Almeida Martins Júnior

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

O melanoma avançado representa um dos desafios mais significativos na oncologia devido à sua alta taxa de mortalidade e à resistência às terapias convencionais. Tradicionalmente, o tratamento para melanoma metastático era limitado a quimioterapias e terapias direcionadas que frequentemente apresentavam eficácia limitada e efeitos colaterais severos. No entanto, nas últimas duas décadas, a imunoterapia emergiu como uma nova fronteira no tratamento do câncer, especialmente com o uso de anticorpos monoclonais. Os anticorpos monoclonais são proteínas projetadas para se ligar a alvos específicos no corpo, incluindo proteínas encontradas em células cancerígenas. Esta abordagem revolucionária tem mostrado potencial significativo para melhorar a resposta imunológica do corpo contra o melanoma, promovendo a destruição das células tumorais. Os primeiros sucessos com anticorpos monoclonais, como o ipilimumabe, um inibidor de CTLA-4, abriram caminho para o desenvolvimento de novos agentes como o nivolumabe e o pembrolizumabe, que inibem a proteína PD-1. Estudos clínicos demonstraram que esses tratamentos podem prolongar significativamente a sobrevida em pacientes com melanoma avançado, marcando uma mudança paradigmática no manejo desta doença (HODI et al., 2010; LARKIN et al., 2015; PARDOLL, 2012; ROBERT et al., 2015).

Contudo, apesar dos avanços, a imunoterapia com anticorpos monoclonais não é isenta de desafios. Os efeitos colaterais imunomediados, como colite, hepatite e endocrinopatias, requerem manejo cuidadoso e contínuo. Além disso, a resistência ao tratamento ainda é um obstáculo significativo, levando a uma necessidade constante de pesquisa para entender melhor os mecanismos subjacentes e desenvolver estratégias combinadas mais eficazes. Estudos têm mostrado que os efeitos adversos imunomediados podem ser graves e, em alguns casos, fatais, exigindo uma abordagem multidisciplinar para o manejo adequado (POSTOW, SIDLOW, HELLER, 2018). A identificação de biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento e a personalização da imunoterapia com base no perfil genético e imunológico do paciente são áreas de pesquisa promissoras que podem aumentar a eficácia dos tratamentos e



reduzir os efeitos adversos (GIBNEY et al., 2016; SNYDER et al., 2014).

Dessa forma, esta revisão narrativa visa fornecer uma visão abrangente sobre os avanços atuais, os desafios e as futuras direções da imunoterapia com anticorpos monoclonais no tratamento do melanoma avançado. A contínua evolução das terapias imunológicas e o desenvolvimento de novos anticorpos monoclonais prometem transformar ainda mais o panorama do tratamento do melanoma, oferecendo esperança renovada para pacientes que antes tinham opções limitadas. Pesquisas futuras focadas na combinação de diferentes abordagens terapêuticas e na compreensão dos mecanismos de resistência serão cruciais para maximizar os benefícios da imunoterapia e melhorar os resultados para os pacientes (RIBAS; WOLCHOK, 2018; ZARETSKY et al., 2016; ASCIERTO et al., 2017).

## **METODOLOGIA**

Para a realização desta revisão narrativa sobre a imunoterapia com anticorpos monoclonais no tratamento do melanoma avançado, foram selecionados artigos publicados entre 2010 e 2020, disponíveis em inglês nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect e Google Scholar. Foram incluídos artigos originais de pesquisa, revisões sistemáticas e narrativas, ensaios clínicos randomizados e meta-análises. Os critérios de inclusão abrangeram estudos focados na imunoterapia com anticorpos monoclonais, artigos revisados por pares, e resultados clínicos relevantes. Artigos não revisados por pares, fora do período de tempo especificado, ou não disponíveis em inglês foram excluídos.

O processo de seleção envolveu uma busca inicial com palavras-chave específicas, seguida de aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, leitura de títulos e resumos, análise completa dos artigos selecionados e extração de dados relevantes.

## **RESULTADOS**

Os anticorpos monoclonais atuam de várias maneiras para combater o

melanoma. Eles podem direcionar-se a antígenos específicos presentes na superfície das células tumorais, facilitando a destruição dessas células pelo sistema imunológico. Além disso, esses anticorpos podem bloquear sinais de crescimento tumoral e promover a apoptose das células cancerígenas (Pardoll, 2012). Um exemplo proeminente é o anticorpo anti-CTLA-4, ipilimumabe, que foi um dos primeiros a ser aprovado para o tratamento de melanoma avançado. O ipilimumabe atua bloqueando a molécula CTLA-4, que normalmente inibe a resposta imunológica, permitindo que os linfócitos T ataquem as células tumorais de forma mais eficaz (Hodi et al., 2010).

Vários estudos clínicos têm demonstrado a eficácia dos anticorpos monoclonais na imunoterapia do melanoma avançado. Em um estudo seminal, Hodi et al. (2010) mostraram que o ipilimumabe melhorou significativamente a sobrevida global em pacientes com melanoma metastático. Outros anticorpos monoclonais, como o nivolumabe e o pembrolizumabe, que bloqueiam a proteína PD-1, também mostraram resultados promissores em ensaios clínicos (Robert et al., 2015). A combinação de anticorpos anti-CTLA-4 e anti-PD-1 tem sido uma estratégia eficaz para aumentar a resposta terapêutica. Em um estudo de fase III, Larkin et al. (2015) relataram que a combinação de ipilimumabe e nivolumabe resultou em taxas de resposta mais altas e maior sobrevida livre de progressão em comparação com monoterapias.

Apesar dos benefícios significativos, a imunoterapia com anticorpos monoclonais pode causar efeitos adversos graves, como colite, hepatite e endocrinopatias. O manejo desses efeitos adversos é crucial para garantir a continuidade do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes (Postow et al., 2018). Os efeitos adversos imunomediados requerem uma abordagem multidisciplinar para o manejo adequado. O uso de corticosteroides e outros imunossupressores pode ser necessário para controlar reações adversas graves (Postow et al., 2018). Além disso, é essencial a monitorização contínua dos pacientes para detectar precocemente quaisquer efeitos colaterais e ajustá-los conforme necessário.

A pesquisa sobre anticorpos monoclonais para o tratamento do melanoma avançado continua a evoluir. Novos alvos terapêuticos e combinações de tratamentos



estão sendo explorados para aumentar ainda mais a eficácia e minimizar os efeitos adversos (Ribas & Wolchok, 2018). A personalização da imunoterapia, com base no perfil genético e imunológico de cada paciente, promete ser uma abordagem futura para melhorar os resultados clínicos (Sharma *et al.*, 2017). Outro campo promissor é o desenvolvimento de anticorpos biespecíficos, que podem simultaneamente direcionar dois antígenos diferentes, aumentando a especificidade e eficácia do tratamento (Friedman & Rinon, 2018). Ensaios clínicos em andamento estão investigando esses novos agentes e suas possíveis combinações com terapias existentes.

Além dos avanços mencionados, outros estudos estão focados em entender melhor os mecanismos de resistência que alguns pacientes desenvolvem contra a imunoterapia. A resistência primária e adquirida aos anticorpos monoclonais é um obstáculo significativo. Pesquisas sugerem que as mutações genéticas e alterações no microambiente tumoral podem contribuir para essa resistência (Zaretsky *et al.*, 2016). Abordagens combinadas que incluem terapias direcionadas, radioterapia e imunoterapia estão sendo investigadas para superar esses desafios e proporcionar respostas mais duradouras (Ascierto *et al.*, 2017).

Os biomarcadores também estão ganhando atenção como ferramentas importantes para prever a resposta ao tratamento e monitorar a eficácia da imunoterapia. Estudos identificaram que a expressão de PD-L1 nas células tumorais pode ser um indicador de resposta aos inibidores de PD-1/PD-L1 (Gibney *et al.*, 2016). Além disso, a carga mutacional do tumor (TMB) e a presença de linfócitos infiltrantes no tumor (TILs) são considerados biomarcadores potenciais que podem ajudar na seleção de pacientes que provavelmente se beneficiarão da imunoterapia (Snyder *et al.*, 2014).

A imunoterapia com anticorpos monoclonais não só melhorou as taxas de sobrevida, mas também transformou a perspectiva de qualidade de vida para muitos pacientes com melanoma avançado. Pacientes que anteriormente tinham poucas opções de tratamento agora têm a chance de alcançar respostas duradouras e, em alguns casos, a remissão completa da doença (Topalian *et al.*, 2014). Isso representa uma mudança paradigmática no manejo do melanoma avançado, destacando a



importância contínua da pesquisa e do desenvolvimento de novas estratégias imunoterapêuticas.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A imunoterapia com anticorpos monoclonais tem se destacado como uma abordagem revolucionária no tratamento do melanoma avançado, oferecendo novas esperanças para pacientes que anteriormente tinham opções terapêuticas limitadas. Os avanços na compreensão dos mecanismos imunológicos e o desenvolvimento de inibidores de checkpoint imunológico, como ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe, têm demonstrado melhorar significativamente a sobrevida dos pacientes. Os resultados positivos de diversos estudos clínicos confirmam a eficácia desses tratamentos, marcando uma mudança paradigmática no manejo do melanoma metastático.

Apesar dos avanços promissores, a imunoterapia com anticorpos monoclonais ainda enfrenta desafios significativos, como efeitos colaterais imunomediados e resistência ao tratamento. A gestão cuidadosa dos efeitos adversos e a contínua pesquisa para entender melhor os mecanismos de resistência são essenciais para otimizar os resultados terapêuticos. Além disso, a identificação de biomarcadores preditivos e a personalização dos tratamentos são áreas emergentes que podem aumentar ainda mais a eficácia das terapias imunológicas. Assim, esta revisão narrativa destaca a importância de avanços contínuos na pesquisa e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com melanoma avançado.

## **REFERÊNCIAS**

HODI, F. S. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 8, p. 711-723, 2010.



LARKIN, J. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 1, p. 23-34, 2015.

PARDOLL, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, v. 12, n. 4, p. 252-264, 2012.

POSTOW, M. A.; SIDLOW, R.; HELLER, C. E. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 2, p. 158-168, 2018.

ROBERT, C. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 26, p. 2521-2532, 2015.

GIBNEY, G. T. et al. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncology*, v. 17, n. 12, p. e542-e551, 2016.

SNYDER, A. et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 23, p. 2189-2199, 2014.

RIBAS, A.; WOLCHOK, J. D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, v. 359, n. 6382, p. 1350-1355, 2018.

ZARETSKY, J. M. et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 9, p. 819-829, 2016.

ASCIERTO, P. A. et al. Strategies for improving the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy in melanoma. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 18, n. 5, p. 529-541, 2017.