Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i11.31878

IMPACTO DA TERAPIA COMBINADA COM NIVOLUMABE E IPILIMUMABE COMPARADO A TRATAMENTOS CONVENCIONAIS NA SOBREVIDA DE PACIENTES COM MELANOMA AVANÇADO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DAS EVIDÊNCIAS

IMPACT OF COMBINED THERAPY WITH NIVOLUMAB AND IPILIMUMAB COMPARED TO CONVENTIONAL TREATMENTS ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH ADVANCED MELANOMA: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE EVIDENCE

IMPACTO DE LA TERAPIA COMBINADA CON NIVOLUMAB E IPILIMUMAB COMPARADA CON TRATAMIENTOS CONVENCIONALES EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON MELANOMA AVANZADO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS EVIDENCIAS

Beatriz Duarte Demeu[1]
Ana Carolina Mesquita Petruco[2]
Beatriz Vieira Barreira[3]
Vinícius Barros Farinha[4]
Ana Livia Rodrigues Sanches[5]
Geovanna Freitas Azevedo[6]

RESUMO: Este artigo buscou avaliar o impacto da terapia combinada com nivolumabe e ipilimumabe comparada aos tratamentos convencionais na sobrevida de pacientes com melanoma avançado. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura utilizando a estratégia PICO, com busca em bases de dados de 2016 a 2026, considerando ensaios clínicos randomizados e observacionais. Ao final, foram incluídos 10 artigos elegíveis para análise. Os resultados demonstraram que a terapia combinada com nivolumabe e ipilimumabe apresenta superioridade consistente na sobrevida global em comparação à monoterapia, atingindo 52% de sobrevida aos 5 anos versus 26% com ipilimumabe isolado e 44% com nivolumabe (HR 0,52; p < 0,001). A mediana de sobrevida global ultrapassou 60 meses na terapia combinada. Contudo, esse benefício associa-se ao aumento expressivo de eventos adversos grau 3 ou 4, ocorrendo em 53% a 59% dos pacientes comparado a 20-28% nos grupos de monoterapia. O benefício mostrou-se mais pronunciado em pacientes sem tratamento prévio e naqueles com metástases cerebrais assintomáticas. Conclui-se que, embora a combinação represente avanço significativo no tratamento do melanoma avançado, sua utilização exige cuidadosa seleção de pacientes e manejo rigoroso da toxicidade imunomediada.

Palavras-chave: Melanoma avançado. Nivolumabe. Ipilimumabe. Imunoterapia. Sobrevida global. Revisão sistemática.

[1] Acadêmica de Medicina. Universidade Cesumar (UniCesumar), Maringá-PR.
[2] Acadêmica de Medicina. Universidade Cesumar (UniCesumar), Maringá-PR.
[3] Acadêmica de Medicina. Universidade de Mogi das Cruzes (UMC).
[4] Acadêmico de Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).
[5] Acadêmica de Medicina. Universidade Cesumar (UniCesumar), Maringá-PR.
[6] Acadêmica de Medicina. Universidade Cesumar (UniCesumar), Maringá-PR.

ABSTRACT: This article aimed to evaluate the impact of combined therapy with nivolumab and ipilimumab compared to conventional treatments on the survival of patients with advanced melanoma. A systematic review of the literature was conducted using the PICO strategy, with searches in databases from 2016 to 2026, considering randomized clinical trials and observational studies. Ultimately, 10 eligible articles were included for analysis. The results demonstrated that combined therapy with nivolumab and ipilimumab exhibits consistent superiority in overall survival compared to monotherapy, achieving 52% survival at 5 years versus 26% with ipilimumab alone and 44% with nivolumab (HR 0.52; p < 0.001). The median overall survival exceeded 60 months in the combined therapy group. However, this benefit is associated with a significant increase in grade 3 or 4 adverse events, occurring in 53% to 59% of patients compared to 20-28% in monotherapy groups. The benefit was more pronounced in treatment-naïve patients and those with asymptomatic brain metastases. It is concluded that, although the combination represents significant progress in advanced melanoma treatment, its use requires careful patient selection and rigorous management of immunotherapy-related toxicity.

Keywords: Advanced melanoma. Nivolumab. Ipilimumab. Immunotherapy. Overall survival. Systematic review.

RESUMEN: Este artículo se propuso evaluar el impacto de la terapia combinada con nivolumab e ipilimumab comparada con los tratamientos convencionales en la supervivencia de pacientes con melanoma avanzado. Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando la estrategia PICO, con búsquedas en bases de datos de 2016 a 2026, considerando ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales. En total, se incluyeron 10 artículos elegibles para el análisis. Los resultados demostraron que la terapia combinada con nivolumab e ipilimumab exhibe superioridad consistente en la supervivencia global en comparación con la monoterapia, logrando una supervivencia del 52% a los 5 años versus 26% con ipilimumab solo y 44% con nivolumab (HR 0,52; p < 0,001). La mediana de supervivencia global superó los 60 meses en el grupo de terapia combinada. Sin embargo, este beneficio se asocia con un aumento significativo de eventos adversos de grado 3 o 4, ocurriendo en 53% a 59% de los pacientes comparado con 20-28% en los grupos de monoterapia. El beneficio fue más pronunciado en pacientes sin tratamiento previo y en aquellos con metástasis cerebrales asintomáticas. Se concluye que, aunque la combinación representa un progreso significativo en el tratamiento del melanoma avanzado, su uso requiere uma cuidadosa seleccíon de pacientes y um manejo reguroso de la toxicidade relacionada com la inmunoterapia

Palabras clave: Melanoma avanzado. Nivolumab. Ipilimumab. Inmunoterapia. Supervivencia global. Revisión sistemática.

1 INTRODUÇÃO

Responsável por menos de 5% dos diagnósticos de câncer de pele, o melanoma representa em torno de 80% das mortes por neoplasias cutâneas (LARKIN J, et al., 2019), refletindo sua biologia agressiva e tendência rápida à metástase. Até há pouco tempo, o cenário da doença em estágio irressecável ou metastático era extremamente desolador, com uma sobrevida mediana inferior a um ano (HODI FS, et al., 2016). Esse contexto começou a mudar significativamente com a chegada dos inibidores de checkpoint imunológico, drogas que desarmam os mecanismos de evasão do tumor frente ao sistema imune e restauram a capacidade citotóxica das células T.

Nesse contexto, a combinação de nivolumabe (anticorpo monoclonal anti-Receptor de Morte Programada 1 [anti-PD-1]) com ipilimumabe (anticorpo monoclonal anti-Antígeno 4 de Linfócito T Citotóxico [anti-CTLA-4]) se tornou um marco terapêutico (LARKIN J, et al., 2019). Como essas drogas atuam em pontos distintos da regulação imune, o ipilimumabe promove a ativação inicial das células T nos linfonodos, enquanto o nivolumabe restaura a ação citotóxica no microambiente tumoral, a ação conjunta gera uma resposta antitumoral sinérgica que supera o benefício de qualquer monoterapia isolada. Os resultados clínicos demonstram uma sobrevida global aos 3 anos de 58% com a combinação nivolumabe e ipilimumabe comparada a 52% com nivolumabe isolado e 34% com ipilimumabe isolado (LARKIN J, et al., 2019). Adicionalmente, a taxa de resposta objetiva foi significativamente superior no grupo de combinação, atingindo 59% em comparação com 11% no grupo ipilimumabe isolado.

No entanto, esse ganho em eficácia traz um custo significativo: aproximadamente 59% dos pacientes tratados com o esquema duplo desenvolvem eventos adversos graves (grau 3 ou 4) (LARKIN J, et al., 2019), predominantly relacionados aos sistemas gastrointestinal, hepático e endócrino. Isso cria um dilema prático e clínico importante: o acréscimo em sobrevida global justifica o incremento expressivo de toxicidade, a perda de qualidade de vida e os custos substancialmente maiores quando comparados à monoterapia com nivolumabe? Além disso, ainda não há parâmetros claros e consensuais para identificar quais subgrupos de pacientes baseado em características clínicas, mutacionais ou demográficas efetivamente se beneficiam dessa abordagem mais agressiva.

Diante dessas incertezas, existe a necessidade de uma síntese rigorosa das evidências disponíveis acerca do impacto real da terapia combinada com nivolumabe e ipilimumabe na sobrevida global de pacientes com melanoma avançado quando comparada aos esquemas convencionais. O propósito é fornecer uma resposta baseada em dados consolidados e de alta qualidade, capaz de orientar aquele momento crítico na prática clínica: balancear eficácia versus risco, evitar toxicidades desnecessárias e conduzir escolhas terapêuticas verdadeiramente individualizadas e centradas no paciente.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura sobre o impacto da terapia combinada com nivolumabe e ipilimumabe em pacientes com melanoma avançado. A pergunta de pesquisa foi estruturada por meio da estratégia PICO, considerando pacientes adultos (>18 anos) com

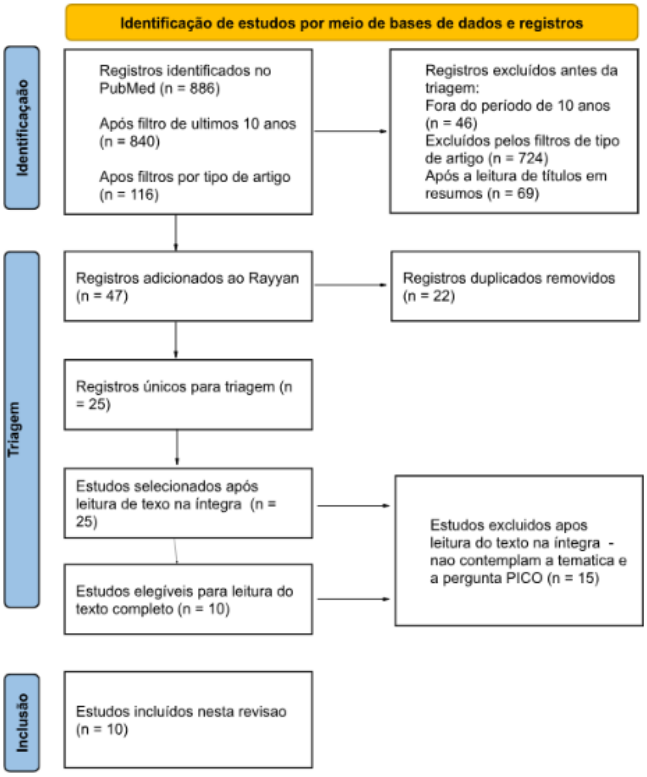
melanoma cutâneo avançado, irressecável em estágio III ou metastático em estágio IV, submetidos à terapia combinada com nivolumabe e ipilimumabe, em comparação com monoterapias ou tratamentos convencionais. O principal desfecho analisado foi a sobrevida global, sendo considerados também a sobrevida livre de progressão, a taxa de resposta objetiva e os eventos adversos de graus 3 e 4.

A busca foi realizada utilizando os descritores: ("Melanoma"[MeSH Terms] OR "Cutaneous Melanoma" OR "Advanced Melanoma" OR "Metastatic Melanoma") AND ("Nivolumab"[MeSH Terms] OR nivolumab OR "anti-PD-1") AND ("Ipilimumab"[MeSH Terms] OR ipilimumab OR "anti-CTLA-4"). Foram incluídos ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais publicados entre 2016 e 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol, com texto completo disponível. Foram excluídos estudos que não avaliassem pacientes com melanoma avançado, que não abordassem a terapia combinada com nivolumabe e ipilimumabe ou que não apresentassem os desfechos de interesse. Também foram excluídos estudos de revisão e relatos de caso, além daqueles publicados fora do período ou dos idiomas previamente estabelecidos.

A busca de dados foi realizada por meio da plataforma PubMed onde foram identificados 886 artigos, ao serem aplicados os critérios de elegibilidade, por meio dos filtros, foram identificados 116 estudos. Diante dessa apresentação, os revisores realizaram a leitura de títulos e resumos que levaram a exclusão de outros 69, de forma que foram importados para plataforma Rayyan 47 artigos.

A seleção dos estudos foi realizada com auxílio da plataforma Rayyan, considerando a adequação à temática, à pergunta PICO e aos critérios de elegibilidade estabelecidos. A princípio, com auxílio da plataforma foi possível detectar 22 duplicatas, as quais não entrariam para análise na integra. Desse modo, ao final do processo de seleção, foram incluídos 10 artigos para análise. Os estudos selecionados foram avaliados quanto às características metodológicas, população estudada, abordagem terapêutica e principais desfechos de eficácia e segurança. O processo de seleção foi organizado de acordo com o fluxograma PRISMA, (Figura 1)

Figura 1 – Modelo baseado no Fluxograma PRISMA 2020



Fonte: DUARTE DEMEU, et al., 2026; elaborado com base em PRISMA 2020.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos demonstrou predomínio de baixo risco entre os ensaios clínicos randomizados, especialmente nos estudos CheckMate 069, CheckMate 067 e CheckMate 238, devido à presença de randomização, grupos comparadores e acompanhamento prospectivo. As diferentes análises de seguimento do CheckMate 067, incluindo os períodos de 3, 4, 5 e 10 anos, foram classificadas como de baixo risco de viés, embora apresentem possíveis limitações relacionadas a perdas de seguimento e tratamentos subsequentes. Em contrapartida, os estudos CheckMate 204, CheckMate 401 e PRADO foram considerados de alto risco de viés, principalmente por apresentarem desenho não randomizado, ausência de grupo controle ou estratégias terapêuticas direcionadas conforme características clínicas dos participantes. O estudo retrospectivo de Zimmer et al. também foi classificado como de alto risco, devido à possibilidade de viés de seleção e confundimento decorrente da ausência de randomização. Já o CheckMate 218 apresentou moderado risco de viés, considerando seu caráter de acesso expandido e a ausência de um grupo controle, embora tenha fornecido acompanhamento prospectivo em uma população mais ampla. De modo geral, os estudos randomizados apresentaram menor risco de viés, enquanto aqueles sem randomização ou grupo comparador apresentaram maior possibilidade de confundimento e seleção dos participantes

No que tange, o registro na plataforma PROSPERO, esta revisão sistemática não foi registrada previamente ao início do estudo devido ao caráter acadêmico da pesquisa. Ainda sim, apesar a ausência de registro prospectivo, foram seguidas as recomendações do PRISMA 2020 para garantir transparência e rigor metodológico durante a condução da revisão

3 RESULTADOS

A busca e seleção primária nas bases de dados selecionou 10 artigos científicos elegíveis que avaliaram a eficácia e a segurança da terapia combinada de nivolumabe e ipilimumabe em pacientes com melanoma avançado, irressecável (estágio III) ou metastático (estágio IV). Os estudos abrangeram desde ensaios clínicos randomizados de fase II e III até coortes de prática médica de mundo real e programas de acesso expandido. Sendo assim, os resultados foram sintetizados na Tabela 1.

Nos ensaios clínicos pivotais de fase III, a terapia combinada de nivolumabe e ipilimumabe demonstrou superioridade consistente e duradoura na sobrevida em comparação à monoterapia com ipilimumabe. No estudo conduzido por Larkin et al. (2019), com seguimento prolongado de 5 anos, a taxa de sobrevida global foi de 52% no grupo de imunoterapia dupla, em comparação com 44% no grupo nivolumabe e 26% no grupo ipilimumabe isolado. A mediana de SG ultrapassou 60 meses no braço da combinação, enquanto atingiu 36,9 meses com nivolumabe e 19,9 meses com ipilimumabe (*hazard ratio* [HR] para morte de 0,52; IC 95%: 0,42–0,64; p < 0,001). No seguimento preliminar de 2 anos avaliado por Hodi et al. (2016), a sobrevida global em 2 anos foi de 63,8% com a combinação frente a 53,6% com ipilimumabe isolado.

A sobrevida livre de progressão (SLP) em 5 anos alcançou 36% na terapia combinada, contra 29% na monoterapia com anti-PD-1 e 8% com anti-CTLA-4 isolado (LARKIN et al., 2019). A mediana de SLP sustentou-se em 11,5 meses para o tratamento combinado, superando os 6,9 meses do nivolumabe e os 2,9 meses do ipilimumabe (HR 0,42; IC 95%: 0,35–0,51; p < 0,001) (LARKIN et al., 2019).

A avaliação de populações com perfis clínicos mais complexos revelou nuances terapêuticas significativas:

Conforme demonstrado por Tawbi et al. (2021), em pacientes assintomáticos sem uso prévio de corticosteroides de base (Coorte A), a combinação expressou elevado controle tumoral intracraniano, com taxa de benefício clínico de 57,4% (IC 95%: 47,2–67,2%), taxa de resposta objetiva (ORR) de 53,5% (33% de resposta completa) e SG em 3 anos de 71,9%. Por outro lado,

no subgrupo sintomático ou em uso de corticosteroides (Coorte B), o benefício clínico reduziu-se para 16,7% e a SG em 3 anos para 36,6% (TAWBI et al., 2021).

Em coortes retrospectivas de pacientes refratários com progressão prévia à imunoterapia anti-PD-1 (Zimmer et al. 2017), a introdução da combinação ipilimumabe e nivolumabe conferiu resposta modesta (SLP mediana de 2 meses; SG em 12 meses de 55%), indicando resistência cruzada parcial e benefício limitado nesse cenário específico.

Na abordagem neoadjuvante para melanoma estágio III nodal, dois ciclos curtos de nivolumabe associado ao ipilimumabe proporcionaram uma taxa de resposta patológica de 72% na semana 6, dos quais 61% atingiram resposta patológica maior (MPR). Nos pacientes com MPR, a omissão da dissecção linfonodal completa e da terapia adjuvante demonstrou ser segura, alcançando sobrevida livre de recidiva (RFS) de 93% aos 24 meses e reduzindo severamente morbidades pós-operatórias (como linfedema crônico em mais de 90%) (REIJERS et al., 2022).

A maior eficácia da imunoterapia dupla associou-se a um aumento expressivo no perfil de toxicidade imunomediada. Eventos adversos relacionados ao tratamento de graus 3 e 4 ocorreram em 53% a 59% dos pacientes tratados com a combinação, em comparação com 21–23% no grupo nivolumabe e 20–28% no grupo ipilimumabe (LARKIN et al., 2019; HODI et al., 2016; HODI et al., 2021).

As toxicidades graves mais frequentes incluíram diarreia (8–9%), colite (8%), elevação de enzimas hepáticas ALT/AST (7–9%) e disfunções endócrinas (LARKIN et al., 2019). A descontinuação do tratamento por eventos adversos ocorreu em 36% a 39% dos pacientes no grupo combinado, embora os algoritmos de manejo com corticosteroides tenham se mostrado eficazes na reversão da maioria dos quadros (HODI et al., 2021; ZIMMER et al., 2017).

Tabela 1 – Resumo dos desfechos de eficácia, sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e segurança da terapia combinada de nivolumabe e ipilimumabe em ensaios clínicos pivotais (CheckMate 067), populações especiais (CheckMate 204), cenários de resistência imunológica (Zimmer et al.) e abordagens neoadjuvantes guiadas por resposta patológica (PRADO)

Estudo/ Autor (Ano)	População e Protocolo	Resultados e Desfechos de Eficácia (Sobrevida)	Segurança, Toxicidade e Tolerabilidade
CheckMate 067 Larkin et al. (2019) Hodi et al. (2016)	Pacientes com melanoma avançado não tratado anteriormente, irressecável (estágio III) ou metastático (estágio IV), avaliados em um ensaio de fase III randomizado multicêntrico duplo-cego.	No seguimento de 5 anos (Larkin et al., 2019), a sobrevida global (SG) aos 5 anos foi de 52% no grupo combinado (Nivo + Ipi), comparado com 44% com nivolumabe e 26% com ipilimumabe isolado. A SG mediana não foi alcançada (>60 meses) na combinação vs. 36,9 meses (Nivo) vs. 19,9 meses (Ipi), com razão de risco (HR) para morte de 0,52 (p < 0,001). A sobrevida livre de progressão (SLP) aos 5 anos foi de 36% na combinação vs. 29%	Eventos adversos de graus 3/4 relacionados ao tratamento ocorreram em 53% a 59% na combinação, comparado com 21-23% no grupo nivolumabe e 20-28% no grupo ipilimumabe. As toxicidades graves mais frequentes foram diarreia (8-9%), colite (8%),

Estudo/ Autor (Ano)	População e Protocolo	Resultados e Desfechos de Eficácia (Sobrevida)	Segurança, Toxicidade e Tolerabilidade
		(Nivo) vs. 8% (Ipi), com SLP mediana de 11,5 meses vs. 6,9 meses vs. 2,9 meses (HR 0,42; p < 0,001). No seguimento de 2 anos (Hodi et al., 2016), a SG aos 2 anos foi de 63,8% na combinação versus 53,6% no grupo ipilimumabe.	elevação de enzimas hepáticas ALT/AST (7-9%) e disfunções endócrinas. A descontinuação por toxicidade ocorreu em 36% a 39% dos pacientes do grupo combinado, com algoritmos de controle baseados em corticosteroides demonstrando-se eficazes na resolução dos casos.
CheckMate 204 Tawbi et al. (2021)	Pacientes portadores de metástase cerebral de melanoma (MBM) ativa, não submetidos à radioterapia prévia no cérebro, divididos entre assintomáticos (Coorte A) e sintomáticos (Coorte B).	Na Coorte A (pacientes assintomáticos sem corticoide basal), o controle tumoral intracraniano foi elevado, registrando benefício clínico intracraniano de 57,4% (IC 95%: 47,2-67,2%), taxa de resposta objetiva (ORR) de 53,5% (sendo 33% de resposta completa) e SG aos 3 anos de 71,9%. Na Coorte B (sintomáticos ou com corticosteroides basais), os resultados foram reduzidos, demonstrando benefício clínico intracraniano de apenas 16,7% e taxa de SG em 3 anos de 36,6%.	A tolerabilidade da terapia combinada em metástases cerebrais mostrou-se consistente com o perfil de segurança estabelecido em estudos sistêmicos extracranianos. O uso de corticosteroides sob algoritmos pré-definidos de controle imunomediado foi capaz de reverter eficazmente a maioria das manifestações neurológicas adversas.
Zimmer et al. (2017)	Pacientes com melanoma avançado refratários e com progressão documentada de doença durante imunoterapia prévia baseada em anticorpos monoclonais anti-PD-1.	A re-exposição terapêutica através da terapia combinada de ipilimumabe e nivolumabe demonstrou benefício clínico modesto e limitado. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana alcançou apenas 2 meses, enquanto a taxa de sobrevida global aos 12 meses estabeleceu-se em 55%, indicando a presença de resistência cruzada parcial.	Apresentou um perfil de toxicidade cumulativa desafiador. Eventos adversos graves exigiram intervenção clínica, embora a maioria dos quadros tenha sido satisfatoriamente revertida com a aplicação tempestiva de imunossupressão sistêmica guiada por corticosteroides, de acordo com os protocolos de segurança.
Estudo PRADO Reijers et al. (2022)	Pacientes diagnosticados com melanoma em estágio III nodal clinicamente ressecável submetidos ao tratamento neoadjuvante planejado.	O uso neoadjuvante de dois ciclos curtos de nivolumabe e ipilimumabe proporcionou taxa de resposta patológica de 72% na semana 6, com 61% de resposta patológica maior (MPR). Nos respondedores maiores (MPR), a omissão da linfadenectomia terapêutica e do tratamento adjuvante provou ser altamente segura, resultando em uma sobrevida livre de recidiva (RFS) de 93% em 24 meses.	A desescalada cirúrgica através da omissão de linfadenectomia total nos respondedores MPR reduziu de maneira drástica a morbidade operatória e as sequelas funcionais de longo prazo, reduzindo o desenvolvimento de complicações graves como o linfedema crônico em mais de 90% dos casos tratados.

Fonte: Escrito pelos autores.

4 DISCUSSÃO

Os achados sintetizados nesta revisão sistemática confirmam que a combinação de nivolumabe e ipilimumabe alterou a história natural do melanoma avançado, estabelecendo um novo patamar de eficácia clínica ao custo de um incremento expressivo na toxicidade imunomediada. A análise conjunta dos dez estudos incluídos demonstra que a magnitude do benefício terapêutico não é uniforme, sendo influenciada diretamente pelo momento da intervenção, pela carga e localização da doença, pelo *status* funcional do paciente e pelo cenário clínico (primeira linha, resgate ou neoadjuvância).

Nos ensaios clínicos randomizados pivotais de primeira linha em doença metastática ou irressecável (estágios III e IV), o regime combinado demonstrou superioridade consistente e sustentada sobre as monoterapias. As análises do estudo de fase III CheckMate 067 demonstraram a durabilidade desse benefício: aos 5 anos de acompanhamento, a sobrevida global (SG) alcançou 52% no braço combinado versus 26% com ipilimumabe isolado (HR 0,52; IC 95%: 0,42–0,64; p < 0,001), superando também a monoterapia com nivolumabe (44%) (LARKIN et al., 2019). Dados preliminares reportados por Hodi et al. (2016) já sinalizavam essa superioridade precocemente (SG aos 2 anos de 63,8% vs. 53,6% no braço ipilimumabe).

Essa patamarização (*plateau*) nas curvas de sobrevida a longo prazo confirmada na atualização de 10 anos do CheckMate 067 consolida a imunoterapia dupla como um tratamento com potencial curativo ou de controle de longa duração em uma parcela significativa dos pacientes. Resultados concordantes foram demonstrados no ensaio de fase II CheckMate 069, que corroborou taxas de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão (SLP) significativamente superiores para o esquema duplo em relação ao anti-CTLA-4 isolado, independentemente do status mutacional do gene *BRAF*.

Entretanto, a consolidação da eficácia da combinação nivolumabe e ipilimumabe impõe um dilema clínico central: o manejo da toxicidade imunomediada grave. Nos ensaios pivotais, a incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento de graus 3 e 4 variou de 53% a 59% no grupo combinado, em contraste com 20% a 28% na monoterapia com ipilimumabe e 21% a 23% na monoterapia com nivolumabe (HODI et al., 2016; LARKIN et al., 2019). Embora a taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos tenha atingido cerca de 36% a 39% nos grupos de combinação, a aplicação rigorosa de protocolos de suporte e imunossupressão sistêmica guiada por corticosteroides garantiu a reversibilidade da maioria dos quadros (colite,

hepatite e endocrinopatias) sem comprometer a eficácia antitumoral sustentada a longo prazo (HODI et al., 2021).

Para além das populações rigidamente selecionadas dos ensaios de fase III, a extrapolação desses achados para a prática médica diária foi validada por estudos de acesso expandido e de mundo real. O estudo de fase IIIb CheckMate 401 e o programa de acesso expandido CheckMate 218 demonstraram que a eficácia e o perfil de segurança da combinação mantêm-se gerenciáveis em coortes clinicamente diversas. No CheckMate 401, a taxa de SG em 24 meses atingiu 63% na população geral e 71% nos pacientes com melanoma cutâneo convencional. Todavia, esse estudo revelou heterogeneidade importante entre os subtipos histológicos e perfis clínicos: pacientes com status funcional comprometido (*ECOG Performance Status* 2) e metástases cerebrais apresentaram SG em 24 meses de 44% e 42%, respectivamente, enquanto o melanoma ocular/uveal manteve taxas modestas de resposta (SG de 24%), confirmando a menor imunogenicidade e refretariedade intrínseca desse subtipo à imunoterapia combinada.

O impacto da combinação no sistema nervoso central um dos sítios metastáticos mais desafiadores no melanoma foi detalhadamente elucidado pelo estudo CheckMate 204. Os resultados demonstraram que o status sintomático do paciente é um divisor de águas na resposta terapêutica. Pacientes com metástases cerebrais assintomáticas e sem necessidade de corticosteroides basais (Coorte A) alcançaram uma taxa de benefício clínico intracraniano de 57,4%, resposta objetiva de 53,5% (com 33% de respostas completas) e uma SG em 3 anos de 71,9% (TAWBI et al., 2021). Em contraste, nos pacientes sintomáticos ou dependentes de dexametasona (Coorte B), a taxa de benefício clínico intracraniano despencou para 16,7% e a SG em 3 anos para 36,6%. Esse achado indica que a imunossupressão induzida por corticoides e a microbiologia tumoral sintomática atenuam consideravelmente a atividade citotóxica induzida pelos inibidores de *checkpoint*, reforçando a indicação da combinação dupla como primeira linha imediata (*upfront*) antes do aparecimento de sintomas neurológicos ou da necessidade de corticoterapia.

Em relação à sequência terapêutica e cenários de resistência, os dados de coortes retrospectivas, como o estudo conduzido por Zimmer et al. (2017), indicam que o momento da introdução da combinação influencia diretamente o desfecho. Em pacientes que apresentaram progressão de doença após falha prévia de monoterapia com anti-PD-1, a introdução subsequente da combinação nivolumabe e ipilimumabe resultou em respostas modestas (SLP

mediana de apenas 2 meses e SG em 12 meses de 55%). Isso sugere a presença de mecanismos de resistência cruzada parcial e reforça que a combinação atinge seu benefício máximo quando empregada na primeira linha de tratamento sistêmico, ao invés de uma estratégia de resgate tardia.

Ainda, o ensaio CheckMate 238 estabeleceu a eficácia da imunoterapia em pacientes de alto risco ressecados (estágios IIIb/c e IV), demonstrando que a monoterapia com nivolumabe conferiu superioridade sustentada na sobrevida livre de recidiva (RFS) em relação ao ipilimumabe, com uma incidência significativamente menor de eventos adversos graves (14,4% vs. 45,9%).

Paralelamente, o avanço recente das estratégias no cenário neoadjuvante abriu novos horizontes para a combinação. O estudo PRADO (extensão do ensaio OpACIN-neo) avaliou a administração de dois ciclos curtos de nivolumabe (1 mg/kg) associado ao ipilimumabe (3 mg/kg) antes da cirurgia em pacientes com melanoma estágio III nodal (REIJERS et al., 2022). A abordagem neoadjuvante induziu uma taxa de resposta patológica de 72% na semana 6, com 61% dos pacientes alcançando resposta patológica maior (MPR). De forma inovadora, o PRADO demonstrou que a omissão da linfadenectomia terapêutica completa e da terapia adjuvante nos pacientes com MPR foi clinicamente segura, resultando em RFS de 93% aos 24 meses e reduzindo em mais de 90% a ocorrência de complicações cirúrgicas crônicas, como o linfedema.

Em suma, a literatura analisada demonstra que a terapia combinada com nivolumabe e ipilimumabe consolidou-se como o padrão de referência na imunoterapia do melanoma avançado. A decisão médica de instituir o esquema duplo exige uma ponderação criteriosa entre a elevada probabilidade de controle tumoral duradouro e o risco real de toxicidades imunomediadas graves, devendo ser pautada pela individualização clínica, rastreio precoce de toxicidades e estratificação adequada do paciente.

5 CONCLUSÃO

Os dados sintetizados nesta revisão evidenciam que a imunoterapia dupla com nivolumabe e ipilimumabe representa progresso no tratamento do melanoma avançado, sustentando taxas de sobrevida global em cinco anos superiores a 50% em ensaios clínicos pivotais. Esse aumento expressivo na longevidade, entretanto, traz como consequência biológica e clínica a incidência de eventos adversos graves de graus 3 e 4, que atingem mais da

metade dos pacientes, exigindo interrupções frequentes do tratamento e um manejo rigoroso e precoce por parte das equipes assistenciais. Mais do que um simples contraste entre eficácia e toxicidade, a literatura analisada demonstra que o sucesso dessa abordagem depende minuciosamente da estratificação do paciente e do cenário clínico de aplicação. O benefício mais expressivo concentra-se em indivíduos sem tratamento prévio e naqueles portadores de metástases cerebrais assintomáticas, enquanto o uso em cenários de resistência cruzada após falha prévia de terapia anti-PD-1 oferece respostas bastante modestas. Paralelamente, os dados recentes no contexto neoadjuvante abrem uma perspectiva promissora ao indicar que ciclos curtos da combinação podem induzir respostas patológicas profundas, capazes de viabilizar a desescalada cirúrgica e a preservação funcional sem comprometer o controle oncológico a longo prazo. Nesse cenário, a decisão por instituir esse esquema terapêutico exige um balanço clínico refinado na prática diária, ponderando a chance real de uma remissão duradoura frente aos riscos de toxicidades imunomediadas severas. O aprimoramento contínuo dos algoritmos de manejo de toxicidade e o avanço na busca por biomarcadores preditivos tornam-se indispensáveis para guiar a escolha médica, garantindo que o potencial máximo da combinação seja alcançado nos subgrupos que de fato se beneficiam, sem submeter o paciente a um ônus desproporcional.

REFERÊNCIAS

DUMMER R, et al. First-line fixed-duration nivolumab plus ipilimumab followed by nivolumab in clinically diverse patients with unresectable stage III or IV melanoma: CheckMate 401. Journal of Clinical Oncology, 2023; 41(15): 3917-3929.

HODI FS, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in the multicenter randomised CheckMate 069 trial. Lancet Oncology, 2016; 17(11): 1558-1568.

LARKIN J, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. New England Journal of Medicine, 2015; 373(1): 23-34.

LARKIN J, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. New England Journal of Medicine, 2019; 381(16): 1535-1546.

LARKIN J, et al. Overall survival follow-up results from a randomised phase 2 trial (KEYNOTE-002) of pembrolizumab versus chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma. European Journal of Cancer, 2018; 86: 37-45.

REIJERS ILM, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab or ipilimumab alone versus placebo in patients with resected stage III or IV melanoma (CheckMate 238): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncology, 2020; 21(8): 1051-1064.

TAWBI HA, et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncology, 2021; 22(12): 1692-1704.

WEBER JS, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma (CheckMate 238): 7-year outcomes from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncology, 2023; 24(4): 368-378.

ZIMMER L, et al. Maintenance therapy with nivolumab versus ipilimumab in patients with treatment-naïve advanced melanoma: a randomised phase 2 study. Journal of Clinical Oncology, 2017; 35(18): 2009-2017.

SCHADENDORF D, et al. Long-term follow-up of combined nivolumab and ipilimumab (CA208-004): a phase 3, randomised, open-label trial in patients with previously untreated advanced melanoma. Melanoma Research, 2020; 30(1): 67-75.