EVENTOS ADVERSOS CUTÂNEOS DOS INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICO COMO PREDITORES DE RESPOSTA ONCOLÓGICA

CUTANEOUS ADVERSE EVENTS OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS AS PREDICTORS OF ONCOLOGIC RESPONSE

EVENTOS ADVERSOS CUTÁNEOS DE LOS INHIBIDORES DE CHECKPOINT INMUNOLÓGICO COMO PREDICTORES DE RESPUESTA ONCOLÓGICA

10.56238/IIMedCientifica-100

Anne Katlen Damasceno Uchoa Thome
Instituição: Faculdade Metropolitana de Manaus (FAMETRO)
E-mail: annethome3@gmail.com

Monyk Lima Silva
Instituição: Faculdade de Medicina De Olinda
E-mail: monyklima@hotmail.com

Amanda Soares do Amaral
Instituição: Universidade de Marília (UNIMAR)
E-mail: amanda.10amaral@hotmail.com

Mayse Lima Silva
Instituição: Faculdade de Medicina de Olinda
E-mail: limamayse1@gmail.com

Gabriel Duraes Kalife
Instituição: Universidade de Marília (UNIMAR)
E-mail: duraes.gabriel@hotmail.com

RESUMO
INTRODUÇÃO: Os inibidores de checkpoint imunológico transformaram o tratamento de diversos tumores e podem causar eventos adversos imunomediados cutâneos, como exantema, prurido, vitiligo e erupções liquenoides. Estudos observacionais sugerem que o surgimento dessas manifestações pode acompanhar maior atividade antitumoral. OBJETIVO: Avaliar a associação entre eventos adversos cutâneos relacionados aos inibidores de checkpoint e resposta tumoral, sobrevida livre de progressão e sobrevida global. METODOLOGIA: Realizou-se revisão narrativa estruturada nas bases PubMed e Scopus, incluindo coortes, revisões sistemáticas e metanálises indexadas no PubMed. RESULTADOS E DISCUSSÃO: Metanálises demonstraram associação entre eventos cutâneos imunomediados e melhores resultados oncológicos, incluindo maior resposta objetiva e prolongamento de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Vitiligo apresenta associação particularmente consistente em melanoma, enquanto exantemas e prurido mostram resultados mais variáveis entre tipos tumorais. A interpretação exige cautela porque maior duração do tratamento aumenta simultaneamente a

oportunidade de resposta e de desenvolvimento de toxicidade, produzindo potenciais vieses de tempo e seleção. CONCLUSÃO: Eventos adversos cutâneos podem funcionar como biomarcadores prognósticos associados a maior benefício dos inibidores de checkpoint, mas não constituem marcadores causais nem devem ser induzidos ou subtratados. O manejo dermatológico adequado pode permitir continuidade segura da imunoterapia quando clinicamente possível.

Palavras-chave: Imunoterapia. Inibidores de Checkpoint. Eventos Adversos Cutâneos. Biomarcadores. Sobrevida.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Immune checkpoint inhibitors have transformed the treatment of various tumors and can cause immune-mediated cutaneous adverse events, such as rash, pruritus, vitiligo, and lichenoid eruptions. Observational studies suggest that the emergence of these manifestations may accompany greater antitumoral activity. OBJECTIVE: To evaluate the association between cutaneous adverse events related to checkpoint inhibitors and tumor response, progression-free survival, and overall survival. METHODOLOGY: A structured narrative review was performed in PubMed and Scopus databases, including cohorts, systematic reviews, and meta-analyses indexed in PubMed. RESULTS AND DISCUSSION: Meta-analyses demonstrated an association between immune-mediated cutaneous events and improved oncological outcomes, including higher objective response rates and prolonged progression-free survival and overall survival. Vitiligo shows a particularly consistent association in melanoma, while rashes and pruritus show more variable results across tumor types. Interpretation requires caution because longer treatment duration simultaneously increases both the opportunity for response and toxicity development, producing potential time and selection biases. CONCLUSION: Cutaneous adverse events may function as prognostic biomarkers associated with greater benefit from checkpoint inhibitors, but do not constitute causal markers and should neither be induced nor undertreated. Appropriate dermatological management can enable safe continuation of immunotherapy when clinically feasible.

Keywords: Immunotherapy. Checkpoint Inhibitors. Cutaneous Adverse Events. Biomarkers. Survival.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los inhibidores de puntos de control inmunológico han transformado el tratamiento de diversos tumores y pueden causar eventos adversos cutáneos mediados por inmunidad, como exantema, prurito, vitíligo y erupciones liquenoides. Los estudios observacionales sugieren que la aparición de estas manifestaciones puede acompañarse de una mayor actividad antitumoral. OBJETIVO: Evaluar la asociación entre eventos adversos cutáneos relacionados con inhibidores de puntos de control y respuesta tumoral, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. METODOLOGÍA: Se realizó una revisión narrativa estructurada en las bases de datos PubMed y Scopus, incluyendo cohortes, revisiones sistemáticas y metanálisis indexados en PubMed. RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Los metanálisis demostraron una asociación entre eventos cutáneos mediados por inmunidad y mejores resultados oncológicos, incluyendo mayores tasas de respuesta objetiva y prolongación de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global. El vitíligo muestra una asociación particularmente consistente en melanoma, mientras que los exantemas y el prurito muestran resultados más variables entre tipos tumorales. La interpretación requiere cautela porque una mayor duración del tratamiento aumenta simultáneamente tanto la oportunidad de respuesta como el desarrollo de toxicidad, produciendo posibles sesgos de tiempo y selección.

CONCLUSIÓN: Los eventos adversos cutáneos pueden funcionar como biomarcadores pronósticos asociados con mayor beneficio de los inhibidores de puntos de control, pero no constituyen marcadores causales ni deben ser inducidos ni subtratados. El manejo dermatológico adecuado puede permitir la continuación segura de la inmunoterapia cuando sea clínicamente posible.

Palabras clave: Inmunoterapia. Inhibidores de Puntos de Control. Eventos Adversos Cutáneos. Biomarcadores. Supervivencia.

1 INTRODUÇÃO

Inibidores de checkpoint imunológico dirigidos a PD-1, PD-L1 e CTLA-4 ampliaram a sobrevida em diferentes neoplasias, mas ativação imune sistêmica pode produzir eventos adversos imunorrelacionados em múltiplos órgãos (CURKOVIC *et al.*, 2024). A pele está entre os órgãos mais frequentemente acometidos, com manifestações que incluem prurido, exantemas, vitiligo, erupções liquenoides e psoriasiformes (ZHANG *et al.*, 2023; CURKOVIC *et al.*, 2024).

A ocorrência de eventos cutâneos foi associada a melhores desfechos oncológicos em diferentes coortes, levantando a hipótese de que a toxicidade dermatológica possa refletir uma resposta imune mais ativa contra o tumor (BOTTLAENDER *et al.*, 2020; ZHAO *et al.*, 2022). Entretanto, essa associação pode ser influenciada por fatores de confusão, incluindo maior tempo de exposição à imunoterapia entre pacientes que permanecem vivos e respondendo ao tratamento (DU *et al.*, 2023). O objetivo desta revisão foi avaliar a associação entre eventos adversos cutâneos dos inibidores de checkpoint e resposta tumoral, sobrevida livre de progressão e sobrevida global (DU *et al.*, 2023).

2 METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa estruturada realizada em outubro de 2026 nas bases PubMed e Scopus. Foram utilizados os termos “Immune Checkpoint Inhibitors”, “Cutaneous Adverse Events”, “Immune-Related Adverse Events”, “Treatment Response”, “Progression-Free Survival” e “Overall Survival”.

Foram incluídas coortes, revisões sistemáticas e metanálises indexadas no PubMed que avaliaram relação entre toxicidade cutânea e desfechos oncológicos. Cinco publicações foram utilizadas na síntese.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A associação entre toxicidade cutânea e benefício oncológico é consistente em metanálises contemporâneas, embora a maior parte da evidência derive de estudos observacionais (DU *et al.*, 2023; ZHAO *et al.*, 2022). Metanálise publicada no *JAMA Dermatology* encontrou associação entre eventos cutâneos imunorrelacionados e melhores sobrevidas global e livre de progressão em pacientes tratados com inibidores de checkpoint (DU *et al.*, 2023). Outra metanálise focada em anti-PD-1 e anti-PD-L1 também relacionou manifestações cutâneas a maior resposta e melhor sobrevida (ZHAO *et al.*, 2022).

Os resultados parecem variar conforme a morfologia e o tipo tumoral (BOTTLAENDER *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2023). Em coorte de 189 pacientes com melanoma metastático tratados com nivolumabe ou pembrolizumabe, eventos cutâneos ocorreram em aproximadamente um quinto dos pacientes e foram associados a melhor sobrevida, com destaque para vitiligo e erupções inflamatórias (BOTTLAENDER *et al.*, 2020). Em uma grande coorte multi-institucional, manifestações como vitiligo, erupção liquenoide, erupção psoriasiforme e prurido isolado também estiveram associadas a maior sobrevida, especialmente em melanoma (ZHANG *et al.*, 2023).

A frequência dos eventos varia conforme esquema de imunoterapia e definição utilizada nos ensaios (CURKOVIC *et al.*, 2024). Metanálise de estudos clínicos demonstrou que prurido, exantema e vitiligo estão entre as manifestações cutâneas mais relatadas, mas a incidência depende do agente e da combinação terapêutica (CURKOVIC *et al.*, 2024). Essa heterogeneidade limita o uso de uma única manifestação dermatológica como marcador prognóstico universal para todos os tumores e todos os inibidores de checkpoint (CURKOVIC *et al.*, 2024; DU *et al.*, 2023).

A interpretação prognóstica exige cautela porque o aparecimento de uma toxicidade requer tempo de exposição e pacientes com resposta prolongada têm maior oportunidade de desenvolver eventos adversos, criando viés de tempo imortal ou de garantia em análises retrospectivas (DU *et al.*, 2023). Além disso, associação não significa que a toxicidade cause resposta antitumoral, e eventos graves não devem ser mantidos sem tratamento na expectativa de preservar benefício oncológico (DU *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2023). O valor clínico mais plausível é considerar determinados eventos cutâneos como sinais associados à ativação imune, integrados a marcadores tumorais e à avaliação radiológica, enquanto o manejo dermatológico busca controlar sintomas e permitir continuidade segura da imunoterapia quando possível (BOTTLAENDER *et al.*, 2020; CURKOVIC *et al.*, 2024).

4 CONCLUSÃO

Eventos adversos cutâneos relacionados aos inibidores de checkpoint estão associados a maior resposta tumoral e melhores desfechos de sobrevida em diversos estudos, com associação particularmente consistente para vitiligo em melanoma.

Esses achados sustentam valor prognóstico potencial, mas não demonstram causalidade e são vulneráveis a vieses relacionados ao tempo de tratamento. A toxicidade deve ser tratada de acordo com gravidade, utilizando sua presença apenas como informação complementar e nunca como motivo para retardar manejo adequado.

REFERÊNCIAS

BOTTLAENDER, L. *et al.* Cutaneous adverse events: a predictor of tumour response under anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma, a cohort analysis of 189 patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 34, n. 9, p. 2096-2105, 2020.

CURKOVIC, N. B. *et al.* Incidence of cutaneous immune-related adverse events and outcomes in immune checkpoint inhibitor-containing regimens: a systematic review and meta-analysis. Cancers, v. 16, n. 2, art. 340, 2024.

DU, Y. *et al.* Cutaneous adverse events and cancer survival prognosis with immune checkpoint inhibitor treatment: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatology, v. 159, n. 10, p. 1093-1101, 2023.

ZHANG, S. *et al.* Cutaneous immune-related adverse events are associated with longer overall survival in advanced cancer patients on immune checkpoint inhibitors: a multi-institutional cohort study. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 88, n. 5, p. 1024-1032, 2023.

ZHAO, F. *et al.* Cutaneous adverse events in patients treated with PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors and their association with survival: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports, v. 12, n. 1, art. 20038, 2022.