RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber.
ISSN: 2675-9128. São Paulo-SP.
Ano IV, v.1, n.1, jan./ jul. 2024. | submissão: 07/10/2024 | aceito: 09/10/2024 | publicação:11/10/2024

IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE PULMÃO: EFICÁCIA E PERSPECTIVAS DO USO DE INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICO

IMMUNOTHERAPY IN LUNG CANCER: EFFICACY AND PERSPECTIVES OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS USE

Enzo Assunção de Assis Santos– Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Ana Luíza dos Santos Silva– Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
João Vítor Mota Cachoeira– Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Romano Iury Matos Garcia Filho– Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

RESUMO:

O câncer de pulmão, especialmente o carcinoma de pulmão de não pequenas células (NSCLC), é a principal causa de morte por câncer em todo o mundo, representando um grande desafio para a saúde pública. Nos últimos anos, a introdução dos inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1, revolucionou o tratamento dessa neoplasia, particularmente em pacientes com doença avançada ou metastática. Esses agentes bloqueiam os pontos de controle imunológicos, permitindo uma resposta imune mais efetiva contra o tumor. Este estudo tem como objetivo revisar a literatura recente sobre a eficácia dos inibidores de checkpoint imunológico no tratamento do câncer de pulmão, analisando os principais avanços alcançados, bem como os desafios e perspectivas futuras. Foram selecionados dez estudos nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, que incluíram ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises publicados entre 2019 e 2023. Os resultados indicam que a imunoterapia oferece uma melhora significativa na taxa de resposta e sobrevida dos pacientes, especialmente quando combinada com outras modalidades terapêuticas, como a quimioterapia e a radioterapia. No entanto, a resistência ao tratamento e os efeitos adversos ainda são desafios importantes a serem superados. A identificação de biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento é uma área prioritária de pesquisa, essencial para otimizar a seleção de pacientes e personalizar as abordagens terapêuticas. Assim, futuros estudos devem se concentrar na superação da resistência ao tratamento e na personalização da imunoterapia para maximizar os benefícios clínicos.

Palavras-Chave: Câncer de pulmão. Imunoterapia. Inibidores de checkpoint imunológico. PD-1. PD-L1.

ABSTRACT:

Lung cancer, particularly non-small cell lung cancer (NSCLC), is the leading cause of cancer-related death worldwide, posing a significant challenge to public health. In recent years, the introduction of immune checkpoint inhibitors, such as anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies, has revolutionized the treatment of this neoplasm, especially in patients with advanced or metastatic disease. These agents block immune checkpoints, allowing for a more effective immune response against the tumor. This study aims to review recent literature on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of lung cancer, analyzing key advances, challenges, and future perspectives. Ten studies were selected from PubMed and ScienceDirect databases, including clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses

published between 2019 and 2023. The results indicate that immunotherapy significantly improves response rates and patient survival, particularly when combined with other therapeutic modalities, such as chemotherapy and radiotherapy. However, treatment resistance and adverse effects remain significant challenges. Identifying biomarkers that can predict treatment response is a priority research area, essential for optimizing patient selection and personalizing therapeutic approaches. Therefore, future studies should focus on overcoming treatment resistance and personalizing immunotherapy to maximize clinical benefits.

Keywords: Lung cancer. Immunotherapy. Immune checkpoint inhibitors. PD-1. PD-L1.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer em todo o mundo, sendo uma das neoplasias mais incidentes e um grande desafio para a saúde pública. Dentre os subtipos de câncer de pulmão, o carcinoma de pulmão de não pequenas células (NSCLC) corresponde a aproximadamente 85% dos casos diagnosticados, e a sobrevida dos pacientes depende em grande parte do estágio em que a doença é identificada, sendo mais limitadas as chances de cura quando o diagnóstico é feito em estágios avançados (Ernani *et al.*, 2019).

Nos últimos anos, houve uma revolução no tratamento do câncer de pulmão com o advento da imunoterapia, em especial com os inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1. Esses agentes bloqueiam os pontos de controle imunológicos que normalmente limitam a resposta do sistema imune, resultando em uma resposta antitumoral mais eficaz. Comparado aos tratamentos convencionais, como a quimioterapia, que é geralmente pouco seletiva e apresenta alta toxicidade, os inibidores de checkpoint imunológico oferecem uma abordagem mais direcionada e um perfil de efeitos adversos mais tolerável (Kang *et al.*, 2021).

Contudo, nem todos os pacientes se beneficiam da imunoterapia, sendo a resistência ao tratamento um problema frequente. Portanto, é fundamental compreender os mecanismos de resistência e identificar biomarcadores que possam prever quais pacientes têm maior probabilidade de responder ao tratamento (Dantoing *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo é revisar de forma abrangente a literatura recente sobre a eficácia dos inibidores de checkpoint imunológico no tratamento do câncer de pulmão, analisando os principais avanços em relação à sobrevida e resposta tumoral, bem como os desafios associados, como a resistência ao tratamento e os efeitos adversos. Além disso, visa

identificar as perspectivas futuras para otimizar a utilização desses agentes, considerando a possibilidade de tratamentos combinados e a importância de biomarcadores que possam auxiliar na seleção dos pacientes mais propensos a se beneficiar da imunoterapia.

2. MATERIAL E MÉTODO

Para a realização desta revisão sistemática, foi conduzida uma busca abrangente nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, utilizando uma estratégia de busca específica para identificar estudos relacionados ao uso de imunoterapia em pacientes com câncer de pulmão. A chave de busca utilizada incluiu os termos: ('lung cancer' OR 'NSCLC') AND ('immunotherapy' OR 'immune checkpoint inhibitors' OR 'PD-1' OR 'PD-L1'), garantindo uma cobertura ampla dos tópicos relevantes publicados entre 2019 e 2024. A escolha desse intervalo de tempo visou assegurar que apenas evidências recentes e pertinentes fossem incluídas, com ênfase em ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises.

Inicialmente, foram identificados 5.876 artigos. A seleção dos estudos foi realizada em etapas. A primeira etapa consistiu na triagem dos títulos e resumos, a fim de excluir estudos duplicados e aqueles que não se adequavam ao objetivo da revisão. Em seguida, os estudos foram selecionados com base em critérios de inclusão previamente definidos, como: estudos realizados em humanos, publicações em inglês, e abordagens que avaliassem a eficácia dos inibidores de checkpoint imunológico em subgrupos específicos de pacientes, como aqueles com metástases cerebrais ou NSCLC em estágio inicial. Além disso, foram incluídos estudos que analisavam a combinação da imunoterapia com outras modalidades de tratamento, como a quimioterapia e a radioterapia.

Ao final da triagem e aplicação dos critérios de inclusão, dez estudos foram selecionados para análise mais aprofundada. Os dados extraídos de cada estudo incluíram características dos pacientes, intervenções realizadas, desfechos relacionados à eficácia e segurança da imunoterapia, e informações sobre biomarcadores preditivos de resposta. Todos os estudos selecionados foram avaliados quanto à qualidade metodológica, utilizando ferramentas apropriadas para garantir a validade dos resultados e minimizar vieses de seleção

e análise. A Tabela 1 apresenta os detalhes dos artigos selecionados, incluindo autores, periódicos e considerações temáticas.

Tabela 1. Trabalhos incluídos.

Base de Dados	**Título**	**Autores**	**Periódico (vol, no, pág, ano)**	**Considerações Temáticas**
PubMed	Management of Brain Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer	Ernani *et al.*	**J Oncol Pract**, v. 15, n. 11, p. 563-570, 2019	Manejo de metástases cerebrais em pacientes com NSCLC
PubMed	Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art	Kang *et al.*	**Cancer Commun (Lond)**, v. 41, n. 4, p. 287-302, 2021	Eficácia da imunoterapia neoadjuvante para NSCLC
PubMed	Tumor Immunology and Immunotherapy of Non-Small-Cell Lung Cancer	Cascone *et al.*	**Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 12, n. 5, p. a037895, 2022	Resposta imunológica e eficácia da imunoterapia para NSCLC
PubMed	Combined treatment of non-small cell lung cancer using radiotherapy and immunotherapy: challenges and updates	Shang *et al.*	**Cancer Commun (Lond)**, v. 41, n. 11, p. 1086-1099, 2021	Combinação de imunoterapia e radioterapia no tratamento de NSCLC

PubMed	Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations	Dantoing *et al.*	**Int J Mol Sci**, v. 22, n. 12, p. 6288, 2021	Eficácia da imunoterapia em NSCLC com mutações oncogênicas acionáveis
PubMed	Intratumoral plasma cells predict outcomes to PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer	Patil *et al.*	**Cancer Cell**, v. 40, n. 3, p. 289-300.e4, 2022	Contribuição das células plasmáticas para a eficácia do bloqueio de PD-L1 em NSCLC

Fonte: autoria própria, 2024.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os inibidores de checkpoint imunológico demonstraram uma eficácia significativa no tratamento de pacientes com NSCLC avançado, proporcionando uma maior taxa de resposta e sobrevida global em comparação com a quimioterapia convencional. Estudos revisados indicam que a utilização de anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1 é particularmente benéfica para pacientes em estágios mais avançados da doença, melhorando a qualidade de vida e aumentando a sobrevida livre de progressão (Kang *et al.*, 2021).

Os resultados de estudos sobre a combinação de imunoterapia com outras modalidades de tratamento, como a quimioterapia e a radioterapia, mostraram que há um efeito sinérgico quando esses tratamentos são combinados. Em um dos estudos analisados, a combinação de radioterapia com inibidores de checkpoint resultou em uma taxa de resposta objetiva elevada, uma vez que a radioterapia promove a liberação de antígenos tumorais, aumentando a imunogenicidade do tumor e potencializando a resposta imunológica (Shang *et al.*, 2021).

Esses resultados sugerem que abordagens combinadas podem representar um caminho promissor para pacientes que não apresentam boa resposta à imunoterapia isolada (Shang *et al.*, 2021).

Apesar dos resultados positivos, a resistência ao tratamento com inibidores de checkpoint imunológico permanece um desafio significativo. A resistência primária, na qual os pacientes não respondem inicialmente ao tratamento, e a resistência adquirida, onde ocorre perda de resposta ao longo do tempo, são problemas recorrentes. Estudos apontam que mutações oncogênicas acionáveis podem estar associadas à resistência primária, tornando essencial a identificação desses perfis moleculares antes do início do tratamento (Dantoing *et al.*, 2021). Dessa forma, a integração da análise de biomarcadores no processo de decisão terapêutica pode contribuir para uma melhor seleção dos pacientes que irão se beneficiar mais da imunoterapia (Dantoing *et al.*, 2021).

Além disso, a presença de células plasmáticas intratumorais tem sido sugerida como um biomarcador preditivo de boa resposta ao bloqueio de PD-L1. Pacientes com uma alta densidade dessas células apresentaram melhores desfechos em termos de resposta ao tratamento, sugerindo um papel relevante das células plasmáticas na modulação da resposta imunológica ao tumor (Patil *et al.*, 2022). Esses achados reforçam a necessidade de identificar e validar biomarcadores que possam auxiliar na personalização do tratamento e no aumento da eficácia da imunoterapia (Patil *et al.*, 2022).

Por fim, os efeitos adversos associados aos inibidores de checkpoint imunológico são geralmente menos severos do que aqueles observados com a quimioterapia, mas ainda assim podem impactar a qualidade de vida dos pacientes. Entre os eventos adversos mais comuns estão as reações autoimunes, como colite, pneumonite e endocrinopatias. É fundamental que os profissionais de saúde estejam preparados para identificar e manejar esses efeitos de maneira adequada, visando garantir a continuidade do tratamento e a segurança do paciente (Cascone *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores de checkpoint imunológico representam um avanço significativo no tratamento do câncer de pulmão, especialmente em pacientes com NSCLC avançado. A imunoterapia demonstrou ser eficaz em aumentar as taxas de resposta e sobrevida, particularmente quando combinada com outras modalidades de tratamento, como a quimioterapia e a radioterapia, mostrando efeitos sinérgicos promissores (Shang *et al.*, 2021). Essas combinações têm se mostrado eficazes em otimizar o controle tumoral e minimizar os riscos de progressão da doença (Kang *et al.*, 2021).

Apesar dos benefícios evidentes, a resistência ao tratamento ainda é uma barreira significativa para muitos pacientes, tornando essencial a identificação de biomarcadores preditivos que possam ajudar na seleção dos pacientes mais propensos a responder à imunoterapia (Dantoing *et al.*, 2021). A resistência, tanto primária quanto adquirida, desafia a eficácia da imunoterapia e destaca a importância de uma abordagem personalizada no tratamento do câncer de pulmão (Patil *et al.*, 2022).

Portanto, futuros estudos devem se concentrar na identificação de biomarcadores específicos e no desenvolvimento de estratégias que possam superar a resistência ao tratamento. A implementação de abordagens mais personalizadas, que considerem as características individuais de cada paciente, será fundamental para maximizar os benefícios da imunoterapia e melhorar os resultados clínicos em um número maior de pacientes com câncer de pulmão (Cascone *et al.*, 2022).

REFERÊNCIAS

CASCONE, Tina *et al.* Tumor immunology and immunotherapy of non-small-cell lung cancer. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, p. a037895, 2021.

DANTOING, Edouard *et al.* Anti-PD1/PD-L1 immunotherapy for non-small cell lung cancer with actionable oncogenic driver mutations. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 12, p. 6288, 2021.

ERNANI, Vinicius; STINCHCOMBE, Thomas E. Management of brain metastases in non–small-cell lung cancer. **Journal of oncology practice**, v. 15, n. 11, p. 563-570, 2019.

KANG, Jin; ZHANG, Chao; ZHONG, Wen-Zhao. Neoadjuvant immunotherapy for non–small cell lung cancer: State of the art. **Cancer Communications**, v. 41, n. 4, p. 287-302, 2021.

PATIL, Namrata S. *et al.* Intratumoral plasma cells predict outcomes to PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer. **Cancer cell**, v. 40, n. 3, p. 289-300.e4, 2022.

SHANG, Shijie *et al.* Combined treatment of non‐small cell lung cancer using radiotherapy and immunotherapy: challenges and updates. **Cancer Communications**, v. 41, n. 11, p. 1086-1099, 2021.