

INIBIDORES DE CHECKPOINTS IMUNOLÓGICOS NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS (NSCLC)



Mariana Vieira Lins¹, Bianca Maria Nering Carlos², Eloisa Souza Esperidião de Oliveira³, Larissa Matos Lima⁴, Luis Felipe Gomes Michelin⁵, Aline Alexandrino Antunes^{6,1}

¹Mariana Vieira Lins, discente do Curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo – Brasil.

²Bianca Maria Nering Carlos, discente do Curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo – Brasil.

³Eloisa Souza Esperidião de Oliveira, discente do Curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo – Brasil.

⁴Larissa Matos Lima, discente do Curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo – Brasil.

⁵Prof. Ms. Coordenador e docente do Curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo – Brasil.

⁶Prof. Dra. Orientadora e docente do Curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo – Brasil.

RESUMO

Câncer é uma definição abrangente para se falar sobre mais de 100 tipos de doenças; o câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) é um dos tipos de câncer mais comuns na sociedade, sendo o que provoca maior mortalidade entre homens e mulheres ao redor do mundo. Em seus estágios mais avançados, o paciente diagnosticado com NSCLC possui uma perspectiva de vida de 1 a 2 anos, sendo necessários tratamentos mais assertivos e que não comprometam a saúde já debilitada desses pacientes. Os quimioterápicos ainda são o tratamento principal de escolha para o tratamento desses pacientes, entretanto o número e gravidade dos eventos adversos oriundos deste tratamento e uma resposta não tão favorável, no que se refere ao aumento da sobrevida desses pacientes impulsiona estudos e pesquisas de novas terapias, a fim de garantir uma resposta cada vez mais eficiente e segura no combate ao NSCLC. Combinações de diferentes terapias, como cirurgia, radioterapia e administração de quimioterápicos seguem sendo analisadas, mas nos últimos anos uma nova classe se juntou à luta: os Imunoterápicos são medicamentos que atuam na ativação ou inibição de algumas respostas do sistema imunológico, promovendo um ataque alvo às células tumorais, preservando as células saudáveis do organismo.

Palavras-chave: Câncer; Pulmão; Imunoterapia.

ABSTRACT

Cancer is a comprehensive definition to talk about over 100 types of diseases; Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the most common types of cancer in society, causing the highest mortality among men and women around the world. In its more advanced stages, the patient diagnosed with NSCLC has a life expectancy of 1 to 2 years, requiring more assertive treatments that do not compromise the already weakened health of these patients. Chemotherapeutics are still the main treatment of choice for the treatment of these patients, however the number and severity of adverse events resulting from this treatment and a not so favorable response,

¹Autor Correspondente: Aline Alexandrino Antunes - E-mail: aline.antunes@anhembi.br, Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8808-9024>, São Paulo/SP - Brasil.

with regard to increased survival of these patients, drives studies and research into new therapies, in order to guarantee an increasingly efficient and safe response in the fight against the NSCLC. Combinations of different therapies, such as surgery, radiotherapy and the administration of chemotherapeutics continue to be analyzed, but in recent years a new class has joined the fight: Immunotherapies are drugs that act to activate or inhibit some immune system responses, promoting a targeted attack to tumor cells, preserving the healthy cells of the organism.

Keywords: Cancer; Lung; Immunotherapy.

INTRODUÇÃO

De acordo com dados da ONCOGUIA, o câncer de pulmão de células não pequenas (na sigla em inglês, NSCLC) corresponde de 80 a 85% dos casos [1], sendo o principal câncer causador de mortalidade no Brasil em 2019, entre homens e mulheres, 13,8% e 11,4%, respectivamente, conforme o Instituto Nacional de Câncer [2].

Segundo dados da IARC (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer), em 2020, o câncer de pulmão foi o segundo mais diagnosticado em todo o mundo, e espera-se que nos próximos anos a incidência passe a ser cada vez maior. Em 2020, foram diagnosticados cerca de 2,2 milhões de novos casos de câncer de pulmão no mundo, representando 11,4% do total de casos de câncer. Estima-se que 1,8 milhões de mortes por câncer de pulmão ocorreram em 2020, sendo uma das causas mais comuns de morte em diversos países [3].

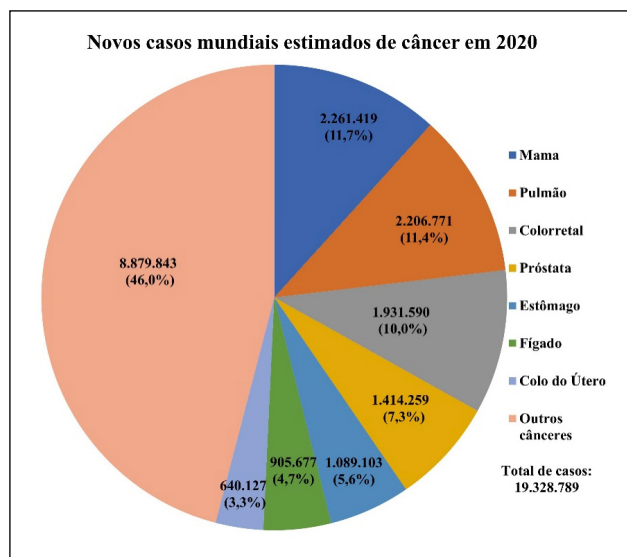


Figura 1: Casos mundiais estimados de câncer em 2020. Fonte: Adaptado da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, 2020.

Considerando a alta incidência e letalidade, é de suma importância o diagnóstico precoce, bem como compreender a extensão e criticidade da doença e o perfil de saúde do paciente, para que seja possível definir de forma mais assertiva o tratamento

mais seguro, eficaz e confortável ao paciente. Com o avanço da doença as opções de tratamento se tornam cada vez mais restritas e mais agressivas, tanto para o câncer, quanto para o paciente que sofre com eventos adversos, que por muitas vezes, reduzem a qualidade de vida, física e psicológica [4]. Pacientes em estágio mais avançado, apesar de poderem contar com o auxílio de cirurgia e radioterapia, mas nenhuma delas atuará como proposta curativa [5].

O uso de quimioterápicos segue como o tratamento padrão de escolha: eficiente, mas bastante agressivo, gera alerta e preocupação ao paciente e ao corpo médico. Foi movido por isso, e ao avanço da ciência, que nos últimos anos uma nova classe de tratamento vem se estabelecendo na luta contra o câncer [6].

Os imunobiológicos têm se mostrado tão eficientes quanto a quimioterapia e promete eventos adversos mais toleráveis e uma estabilidade na qualidade de vida dos pacientes [7].

Nos últimos anos cada vez mais estudos clínicos são realizados para se compreender de forma mais robusta como o uso de imunobiológicos isoladamente ou em combinação com quimioterapia pode contribuir na aspiração da busca pela cura contra o câncer.

Este trabalho tem como objetivo introduzir de forma sumarizada os tratamentos para NSCLC, a partir do estágio IIIB, e compreender como os Inibidores de *checkpoints* imunológicos atuam no combate a este tipo de câncer, identificando o mecanismo de reação de três diferentes medicamentos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura sobre o Carcinoma de pulmão de células não pequenas, utilizando como fontes de pesquisa as bases de dados *Elsevier*, *Google Scholar*, *PubMed* e *Scielo*. Para encontrar os artigos que melhor correspondiam ao tema pesquisado, foram utilizados os seguintes descritores, em inglês: *NSCLC*; *lung cancer*; *small cells*; *immunotherapy*; *radiotherapy*; *chemotherapy*; *treatments for NSCLC*. Quando a pesquisa foi realizada em português, os mesmos termos foram apenas traduzidos.

Os critérios para a seleção dos artigos encontrados nessa revisão foram, em ordem: textos escritos em inglês que continham as características gerais do câncer de pulmão de células não pequenas e seus tratamentos. Quando as informações pesquisadas não foram encontradas em artigos em inglês, os mesmos termos foram pesquisados em português e, entre livros e

artigos foram analisados 38 materiais. Os anos de publicação dos materiais utilizados como fonte para criação do trabalho podem ser conferidos na **Figura 2**.

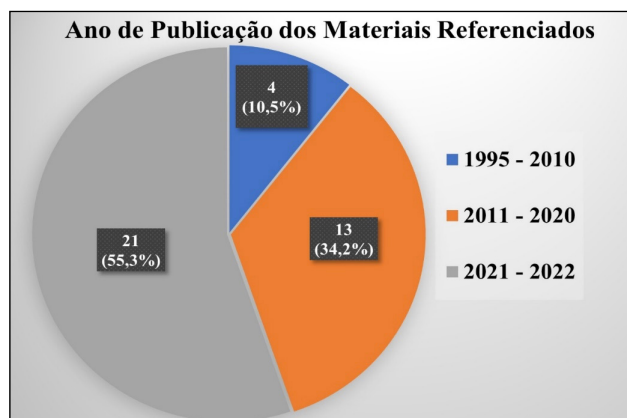


Figura 2: Representação do ano de publicação dos materiais pesquisados. Fonte: os autores, 2022.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Carcinoma de pulmão de células não pequenas (NSCLC)

Câncer é um termo usado para se referir a mais de 100 doenças, que possuem um fator em comum: A subdivisão e o crescimento anormal das células no organismo do indivíduo, devido uma danificação no seu genoma, sendo causado por um fator externo ou interno [8]. Ele é caracterizado por um conjunto de mutações que acontecem nas células de um tecido, devido ao crescimento celular, levando essas células a não obedecerem ao ciclo de vida natural no organismo, acarretando o desenvolvimento de um tumor. Essas mutações podem acometer diversas células do organismo, como as células do tecido epitelial, causando melanoma, ou as células do sangue, causando leucemia [9].

O câncer de pulmão se origina a partir das alterações nas células da mucosa que reveste os brônquios, podendo ser dividido em dois grupos: câncer de pequenas células e câncer de células não pequenas. Essa divisão é definida por meio da histologia do tecido tumoral [10].

Estadiamento e Prognóstico

O estadiamento é a definição da fase da doença, com base no sistema de estadiamento TNM do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), por meio de três parâmetros: extensão do tumor primário, medida em centímetros, e invasão (T); existência de acometimento de linfonodos (N); e presença das metástases (M). A partir da definição dos parâmetros o câncer pode ser classificado entre os estágios IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV [11].

O estágio IIIB é definido pela presença de tumor de qualquer dimensão, acometimento dos linfonodos do Mediastino Contralateral, Hilar Contralateral, Ipsilateral ou Escaleno

Contralateral ou Linfonodos Subclavicular, sem a presença de metástase; ou pela presença de tumor primário com mais de 7 cm ou com invasão direta no mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral ou carina, acometimento do linfonodo do Mediastino Ipsilateral e/ou Linfonodos Subcarinal; sem metástases [11].

O estágio IV está associado com a doença metastática, dessa forma a dimensão do tumor (T) ou o acometimento de linfonodos (N) não interfere no estadiamento. Assim, o estágio IV é definido pela presença de nódulos tumorais no pulmão oposto, tumor com nódulos pleurais ou derrame pleural maligno ou derrame pericardial; ou por metástase distante em qualquer parte do corpo; incluindo as áreas mais comuns, como cérebro, ossos, fígado e glândulas adrenais [11].

Uma vez avaliado os itens TNM, é possível definir o estágio em que o câncer se encontra, e por meio de outras análises clínicas e de estilo de vida é possível estabelecer a probabilidade de sobrevivência após o diagnóstico, de acordo com tratamento proposto. Para isso, é repassado ao paciente a taxa de sobrevida (análise estatística), que é caracterizada pela porcentagem de pacientes que vivem pelo menos 5 anos após receberem o diagnóstico do NSCLC com o tratamento indicado. Para que a análise estatística da sobrevida seja concluída, é realizada a análise do prognóstico (perspectiva da doença), enfatizando os determinantes da sobrevivência global (OS) e de sobrevivência livre de doenças (DFS) [12]. A OS avalia o resultado do procedimento ou do medicamento utilizado no tratamento oncológico até o falecimento do paciente, e a DFS mensura o tempo que o paciente se mantém estabilizado sem sinal do câncer após finalizar o tratamento [13].

O tratamento e diagnóstico precoce podem melhorar o prognóstico, uma vez que a taxa de sobrevivência dos pacientes é de até 5 anos após o diagnóstico do câncer. Entretanto, a taxa de sobrevivência de um paciente com NSCLC dentro desses 5 anos, é de apenas 25% [4], sendo que os pacientes nos estágios IIIB (avançado) e IV (metastático), possuem taxa de sobrevida em torno de 12-24 meses, e um dos fatores que pode diminuir a sobrevida é ser adepto ao tabagismo [14].

A identificação do câncer de forma precoce é eficaz, porém outros fatores prognósticos podem afetar a perspectiva do NSCLC, sendo elas: estilo de vida, idade, saúde em geral, comorbidade, marcadores genéticos e imunes do câncer, estadiamento do câncer, histórico familiar e o subtipo de câncer a ser tratado [16].

Pacientes que se recuperam do câncer após realizar os devidos tratamentos, continuam em acompanhamento por meio de consultas oncológicas para monitorar os sinais vitais do corpo após o recuo do NSCLC. Entre os testes feitos durante o período de acompanhamento, estão: exames de sangue, tomografias e exames físicos [17].

O tempo para realizar as consultas nos primeiros anos após o recuo do câncer, gira em torno de 3 a 6 meses. Após 2 ou 3 anos do recuo do câncer, normalmente os oncologistas indicam que as consultas sejam feitas de 6 a 6 meses. Este acompanhamento é crucial, uma vez que, em caso de recidiva, o tumor terá maior resistência aos tratamentos [18].

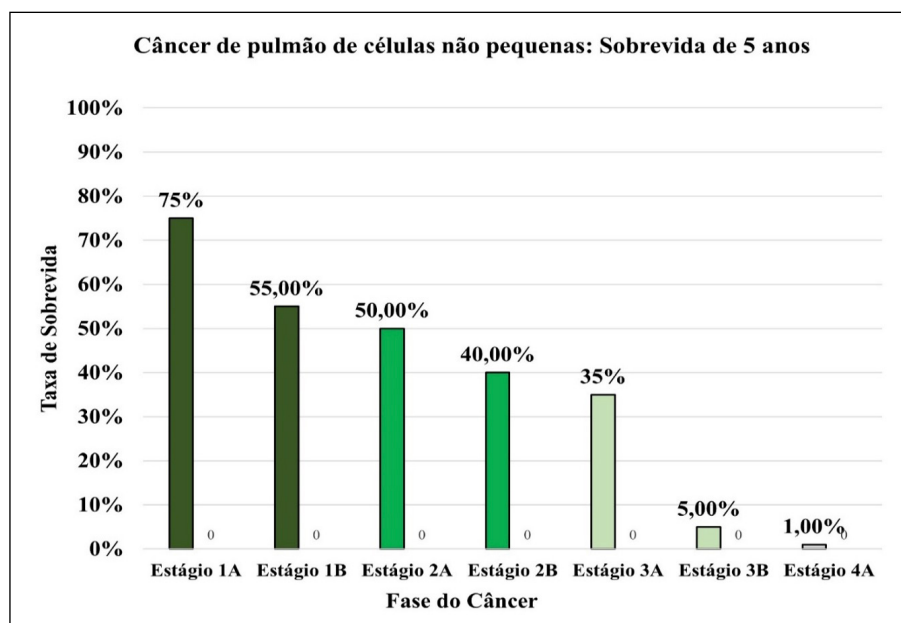


Figura 3: Taxa de sobrevida dos pacientes dentro de 5 anos. Fonte: Adaptado de Detterbeck et al., 2009 [15].

Tratamento

Para o tratamento de NSCLC deve-se avaliar não somente o estágio da doença, mas a condição geral de saúde do paciente, uma vez que o paciente pode apresentar fragilidade ou condições que impeçam o tratamento cirúrgico, como baixa função pulmonar [19].

A partir do estágio IIIB os pacientes não se beneficiam da cirurgia isoladamente, sendo necessário incluir outras terapias no tratamento, como radioterapia e quimioterapia [5].

A radioterapia é utilizada com intenção curativa, de acordo com o estágio, ou paliativa para atenuar os sintomas causados pela doença, sendo bastante relevante para controlar o aumento do tumor e consequentemente reduzir a toxicidade causada pelas terapias sistêmicas, como a quimioterapia [5]. Ela também pode ser utilizada isoladamente em pacientes frágeis, que apresentem baixa capacidade funcional, associada ou não com outras comorbidades que podem tornar o paciente intolerante ou não elegível a outros tratamentos, ou que não conseguem tolerar a combinação com outras terapias [5].

Quimioterapia

Para estágios mais avançados da doença (a partir do estágio III) a terapia sistêmica (quimioterapia) é a principal opção de tratamento, podendo ser utilizada isoladamente ou em combinação com radioterapia como tratamento neoadjuvante (pré-cirurgia) para pacientes específicos, a fim de reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia, ou como combinação isolada para pacientes inoperáveis [20].

A fim de atingir o melhor resultado no combate ao tumor e garantir uma sobrevida de mais qualidade ao paciente o

esquema de quimioterapia é composto por dois ou mais agentes quimioterápicos, como: Carboplatina-Pemetrexede, Cisplatina-Paclitaxel, dentre outros. Caso o paciente não apresente resistência ou possua critérios favoráveis, é possível associar imunoterapia [20].

A cisplatina (primeiro da classe a ser descoberto) e a carboplatina (molécula análoga à cisplatina) são complexos de platina classificados como agentes alquilantes e compartilham o mecanismo de ação principal através da ligação ao DNA [21,22].

Ao ser administrada por via intravenosa, grande parte da cisplatina liga-se a proteínas sanguíneas e o restante adentra as células através de difusão passiva, onde ocorre a ativação da molécula por hidrólise. Ao atingir o núcleo celular, a cisplatina liga-se às bases nitrogenadas – preferencialmente ao anel imidazólico da guanina na posição N7, capaz de formar diferentes adutos e assim, danificando a molécula de DNA e interferindo em sua replicação, e por fim, levando à morte celular [23].

Paclitaxel é um antitumoral que promove a estabilização dos microtúbulos presentes no interior das células através de sua ligação com a β -tubulina, dessa forma, interfere na formação do fuso mitótico durante o ciclo celular, visto que os microtúbulos formados na presença do paclitaxel são disfuncionais e inviabilizam o processo de interfase causando morte celular [24,25].

Pemetrexede é um anti-folato inibidor de múltiplas enzimas necessárias durante a replicação celular, que afeta a replicação de DNA, destacando-se a timidilato sintase (TS) cujo a inibição resulta em diminuição da timidina, necessária para a síntese de DNA [26].

A análise dos dados de 4033 pacientes diagnosticados com NSCLC estágio IIIB ou IV entre 2007 e 2011, que receberam tratamento de segunda-linha em diferentes esquemas com quimioterápicos em um estudo realizado por Arunachalam *et*

al., 2018 [27], constatou-se que os 5 eventos adversos mais recorrentes foram dispneia, anemia, hipertensão, pneumonia atípica e fadiga e os custos Por Paciente Por Mês (PPPM) relacionados aos eventos adversos chegava a cerca de 10% do custo total PPPM (Tabela 1) e foram associados a necessidade de maior frequência e duração das hospitalizações. A taxa de mortalidade dos pacientes após 1 ano do início do tratamento de segunda-linha foi 67% [27].

Custo PPM relacionado a Eventos Adversos em dólares (USD)	
Pneumonia atípica	5.339
Anemia	2.392
Fadiga	784
Dispneia	595
Hipertensão	256

Tabela 1: Custo PPM relacionado a Eventos Adversos - Adaptado de ARUNACHALAM *et al.*, 2018.

Checkpoints imunológicos e imunoterapia

Como mencionado anteriormente, a abordagem de tratamento utilizada para o NSCLC depende da condição que o indivíduo se encontra, como o estadiamento do câncer. Nos estágios iniciais, quando não há um agravamento do quadro, a cirurgia é a mais recomendada. No entanto, com o avanço da doença, os tratamentos passam a ser multidisciplinares, ou seja, utilizam-se terapias em concomitância para aumentar a sobrevida do paciente. Normalmente, pacientes que se encontram no estágio III não são elegíveis à ressecção do tumor, entretanto, o modelo mais utilizado atualmente é a quimioterapia associada a imunoterapia [28]. A imunoterapia consiste na ativação do sistema imunológico a fim de combater células tumorais de forma mais eficiente. Naturalmente, o sistema imunológico é capaz de evitar ataques às células saudáveis do organismo, e faz isso através de moléculas presentes em suas células, que precisam ser ligadas ou desligadas para iniciar uma resposta [29].

Para compreender o mecanismo de ação dos imunoterápicos, deve-se entender, inicialmente, o funcionamento do organismo humano em condições de homeostase. Sendo assim, o sistema imunológico realiza uma distinção de substâncias próprias daquelas que não pertencem a ele a partir do engajamento entre o receptor da célula T ou linfócito T (em inglês, *T-cell receptor*, - TCR) a um antígeno exibido no complexo principal de histocompatibilidade (em inglês, *Major Histocompatibility Complex*, - MHC) encontrado na superfície da célula apresentadora de antígeno (em inglês, *antigen-presenting cell*, - APC) [30].

Os linfócitos T são lançados para o organismo a fim de realizar o complexo TCR/MHC e sua ativação depende, além deste complexo, do recebimento de sinais emitidos por estimuladores secundários, que consiste na associação dos ligantes B7-1 ou B7-2 presentes

na APC com o receptor de membrana da célula T, CD28. O fraco estímulo enviado pelo TCR auxilia na predominância da ligação CD28/B7 [30]. Ao atingir a estimulação necessária, as células T se proliferam, aumentam o tempo de vida e se diferenciam entre os linfócitos T auxiliares ou CD4+ que secretam citocina para ativação de demais células do sistema imune e os linfócitos T citotóxicos ou CD8+ que destroem as células infectadas [31].

A fim de prevenir o ataque do sistema imunológico a si próprio, existem os denominados *checkpoints* imunológicos, que estabelecem a tolerância periférica. Esta atividade é exercida pelo antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) e receptor de morte programada 1 (PD-1), que consistem em receptores depositados na superfície da célula T. O CTLA-4, em homologia ao CD28, interage com o ligante B7, no entanto a afinidade entre ambos é maior, o que provoca a diminuição de estímulos positivos enviados por CD28, levando a anergia, isto é, incapacidade da célula T reagir contra o antígeno. Acredita-se que os sinais positivos enviados pelo CD28 induzem um *feedback* positivo na transposição do CTLA-4, encontrados internamente nos linfócitos T, para a superfície da célula, com o propósito de atingir a homeostasia e não provocar uma resposta imune acima da necessária [30].

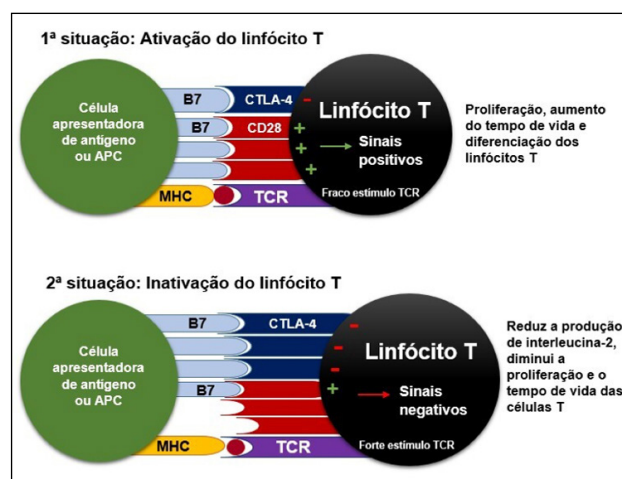


Figura 4: Representação dos *checkpoints* imunológicos. Fonte: Adaptado de Buchbinder e Desai, 2016.

Conforme ilustrado na **Figura 4**, na 1ª situação, o linfócito T (representado na cor preta) está sendo ativado primeiramente pela interação dos ligantes MHC/TCR (MHC representado pelo ligante amarelo e o TCR, ligante roxo) com a apresentação do antígeno (demonstrado pela esfera vermelha escura), emitindo um fraco estímulo, o que provoca a predominância da ligação B7/CD28 (B7 representado pelo ligante azul claro e CD28 pelo ligante vermelho). Essa ligação envia sinais positivos, que levam a proliferação, aumento do tempo de vida e diferenciação dos linfócitos T, a partir da produção de interleucina 2 (IL-2). Além disso, esses sinais também promovem uma regulação própria da célula T, deslocando receptores CTLA-4 (representado pelo ligante azul escuro) para a superfície da célula, a fim de alcançar

a homeostasia, isto é, um equilíbrio do sistema imunológico para que não aconteça a produção exagerada de IL-2 e citocina e ocorra o controle da resposta [30].

Já na 2ª situação, a célula T está recebendo sinais negativos através da ligação feita pelo CTLA-4/B7, que reduz a produção de IL-2, assim diminuindo a proliferação e o tempo de vida das células T. Adicionalmente o forte estímulo do complexo MHC/TCR auxilia na transposição dos receptores CTLA-4. A associação entre CTLA-4, disponível no linfócito T, com o B7, presente na APC, possui uma força de interação maior do que a apresentada no B7 e CD28, portanto isso ameniza a resposta imunológica e controle de mecanismos desnecessários [30].

Outro elemento atuante no *checkpoint* imunológico é o PD-1, uma proteína de membrana expresso na superfície das células T, previamente ativadas, e que se ligam aos ligantes PD-L1 e PD-L2, que são normalmente encontrados em células dendríticas e macrófagos. Essa associação permite a liberação de sinais negativos, ou seja, sinais inibitórios no citoplasma da célula T, mantendo uma tolerância a antígenos próprios sob condições normais. No entanto, o ligante PD-L1 também é encontrado em células tumorais e em grande quantidade, o que impede a resposta imunológica contra eles [32].

Alguns casos de NSCLC podem alterar esses *checkpoints*, por isso, imunoterápicos inibidores de *checkpoints* imunológicos podem ser utilizados, sendo os principais o Atezolizumabe, Nivolumabe e Ipilimumabe [29].

Na última década, a Imunoterapia contra o câncer concentrou sua atenção em agentes cujos alvos são os *checkpoints* encontrados nos linfócitos T, como o desenvolvimento de anticorpos bloqueadores de CTLA-4, PD-1 e PD-L1, assim mantendo o sistema imunológico ativo [33].

Para avaliar os tratamentos de Nivolumabe (anti-PD-1) + Ipilimumabe (anti-CTLA-4) em relação a quimioterapia, foi conduzido um estudo por Hellmann *et al.* (2019) [34] com 1739 pacientes selecionados, divididos em dois grandes grupos: os que expressam a molécula inibitória PD-L1 em 1% ou mais e os que expressam PD-L1 menos que 1%. A taxa de sobrevida global foi mais longa nos grupos que receberam Nivolumabe + Ipilimumabe do que àqueles que receberam quimioterapia.

Em 2014, a agência regulatória americana, FDA (*Food and Drug Administration*), aprovou o fármaco anti-PD-1 nivolumabe (Opdivo®) no tratamento de melanoma irressecável (não pode ser removido através de cirurgia) ou metastático, e em março de 2015 recebeu uma nova indicação terapêutica, para utilização no tratamento NSCLC avançado. Em maio de 2015, a associação de ipilimumabe (Yervoy®), um anti-CTLA-4, associado ao nivolumabe, foi aprovada como tratamento de primeira linha em pacientes adultos com NSCLC metastática. Posteriormente, ao final de 2016, houve a aprovação de um fármaco anti-PD-L1, atezolizumabe (Tecentriq®), para também atuar no tratamento de NSCLC avançado [35].

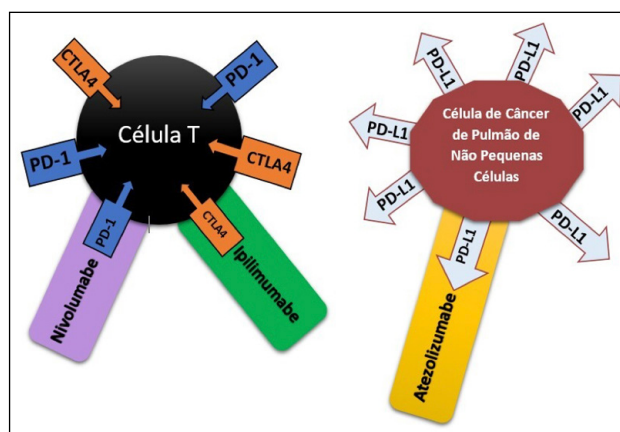


Figura 5: Representação da imunoterapia utilizada em NSCLC. Atezolizumabe é um anticorpo monoclonal anti-PD-L1, Nivolumabe é um anticorpo monoclonal anti-PD-1 e Ipilimumabe é um anticorpo monoclonal cujo alvo é o receptor CTLA-4. Fonte: Adaptado de Nasser, Gorenberg e Agbarya, 2020 [36].

Comparativo de Tratamentos: Expectativa e melhora de vida dos pacientes

Um estudo conduzido por Herbst *et al.* (2020) [37], selecionou 572 pacientes à partir dos 18 anos em estágio metastático de Câncer de Pulmão Não Pequenas Células, que ainda não haviam sido submetidos à quimioterapia e com expressão de pelo menos 1% de PD-L1 nas células tumorais, divididos em 2 grupos igualmente: metade iniciou tratamento com o fármaco anti-PD-L1 atezolizumabe (1200 mg por via intravenosa) e a outra metade com quimioterapia baseada em platina (4 ou 6 ciclos), uma vez a cada 3 semanas. Os resultados encontrados revelaram uma sobrevida global mais longa no grupo que utilizou atezolizumabe do que em relação aos que utilizaram quimioterapia em pacientes com alta expressão de PD-L1.

Evidências demonstram que a identificação, através da imunohistoquímica, de PD-1 e PD-L1 expressos, revelam uma melhor resposta ao tratamento com inibidores de checkpoints imunológicos anti-PD-1 e PD-L1. Embora este tratamento seja muito promissor, somente aproximadamente 20% dos pacientes apresentam uma resposta positiva com a monoterapia desta classe terapêutica, por isso a detecção de biomarcadores é fundamental para a escolha do tratamento oncológico [38].

CONCLUSÃO

A quimioterapia ainda é, por muitas vezes, a terapia mais utilizada no tratamento de NSCLC em estágios avançados. Por ser uma terapia sistêmica, a quimioterapia tende a não atingir somente o tumor, mas apresenta baixíssima seletividade para a preservação das células saudáveis, atacando também células que estão atuando dentro dos seus padrões normais. Devido a isso, há um aumento nos eventos adversos causados por esse tratamento. Ademais, para pacientes avançados que já passaram

por tratamento prévio, de acordo com estudos realizados, a quimioterapia isoladamente não apresentou aumento significativo na sobrevivência do paciente.

Os eventos adversos comprometem a saúde fragilizada dos pacientes, acarretando no aumento da demanda de hospitalização e internação, prejudicando também financeiramente o sistema de saúde, bem como a manutenção de saúde e a taxa de sobrevivência baixa dos pacientes. Estes fatores impulsionam cada vez mais o desenvolvimento de novos tratamentos e o estudo de associações, com a finalidade de suprir essas necessidades.

A associação com os imunoterápicos se mostra benéfica, demonstrando um aumento na sobrevivência dos pacientes e reduzindo o risco de eventos adversos relacionados a um esquema de tratamento sistêmico sem seletividade, isso porque os imunoterápicos atuam, não no ataque direto às células, mas promovendo fortalecimento do sistema imunológico, para que o próprio organismo seja capaz de combater as células cancerígenas, de forma mais efetiva e focada. Essa seleção se dá por conta do mecanismo de ação desses fármacos, que são responsáveis por bloquear os ligantes CTLA-4, PD-1 e PD-L1, presentes nas células T.

Apesar de promissor, o uso dos imunoterápicos encontra em seu próprio diferencial (seletividade) entraves para a sua efetividade em um maior número de pacientes; isso porque para garantir um tratamento eficaz, é necessário que o paciente apresente expressão significativa dos biomarcadores para que os fármacos sejam capazes de atuar no bloqueio deles, a fim de promover resposta imunológica favorável para o tratamento do câncer.

Assim, conclui-se que, apesar dos avanços relevantes dos últimos anos, ainda não foi encontrado um padrão ouro e unânime para o tratamento do NSCLC, sendo necessário não somente estudos, desenvolvimento e testes de novas terapias e associações, mas também estudos cada vez mais aprofundados sobre a doença, a fim de tentar identificar padrões e fatores comuns a todos os pacientes que possam levar a medicina rumo a tratamentos cada vez mais efetivos, menos nocivos e mais abrangentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] ONCOGUIA. **Tipos de Câncer de Pulmão** - Instituto Oncoguia. 2020. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tipos-de-cancer-de-pulmao/1577/196/>. Acesso em: 17 set. 2021.

[2] INCA, Instituto Nacional de Câncer – **Estatísticas de Câncer**. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 17 set. 2021.

[3] IARC, **INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER**. Global Cancer Observatory. 2021. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 13 fev. 2022.

[4] AMERICAN CANCER SOCIETY. **Lung Cancer Survival Rates**, 2022. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Acesso em:

20 mar. 2022.

[5] HORN, L. *et al.* **Cancer of the lung: Non-small cell lung cancer and small cell lung cancer**. *Abeloff's Clinical Oncology*. Elsevier Inc. v. 5, p. 1143-119, 2013. Disponível em: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/cancer-of-the-lung-non-small-cell-lung-cancer-and-small-cell-lung>. Acesso em: 23 mar. 2022.

[6] JOHNSON, D.H.; SCHILLER, J.H.; BUNN JR, P.A. **Recent clinical advances in lung cancer management**. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 32, n. 10, p. 973-982, 2014. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.1228?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 17 fev. 2022.

[7] AMERICAN CANCER SOCIETY. **Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer**. 2022. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-non-small-cell-immunotherapy.html>. Acesso em: 17 mar. 2022.

[8] AMERICAN CANCER SOCIETY. **Words to describe cancer and its treatment**, 2015. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/children-and-cancer/when-a-family-member-has-cancer/dealing-with-treatment/words-to-use.html>. Acesso em: 28 abr. 2022.

[9] ONCOGUIA. **O câncer - Instituto Oncoguia**. 2017. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/o-cancer/12/1/>. Acesso em: 17 set. 2021.

[10] DOWNWARD, E. **How Does Lung Cancer Develop?**. 2016. Disponível em: <https://lungcancer.net/basics/pathophysiology/>. Acesso em 22 abr. 2022.

[11] RAMIÓ-PORTA, R. *et al.* **Lung cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual**. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 67, n. 2, p. 138-155, 2017. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21390>. Acesso em: 17 fev. 2022.

[12] ŠUTIĆ, M. *et al.* **Diagnostic, Predictive, and Prognostic Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Management**. *Journal of Personalized Medicine*, v. 11, n. 11, p. 1102, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/11/1102>. Acesso em: 22 abr. 2022.

[13] CHO, B.C. *et al.* **Prognostic factors in early-stage NSCLC: analysis of the placebo group in the MAGRIT study**. *Anticancer Research*, v. 39, n. 3, p. 1403-1409, 2019. Disponível em: <https://ar.iijournals.org/content/39/3/1403.long>. Acesso em: 17 fev. 2022.

[14] GUTIÉRREZ, L. *et al.* **Prognostic model of long-term advanced stage (IIIB-IV) EGFR mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) survivors using real-life data**. *BMC cancer*, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-08713-8>. Acesso em: 22 abr. 2022.

[15] DETTERBECK, F.C; BOFFA, D. J., TANOUE, L.T., **The New Lung Cancer Staging System**. *CHEST Journal*, Estados Unidos, v.136, n.1, p-260-271, 2009. Disponível em <https://journal>.

chestnet.org/article/S0012-3692(09)60435-9/fulltext. Acesso em: 10 ago. 2021.

[16] AMERICAN CANCER SOCIETY. **Lung Cancer Risk Factors**. 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>. Acesso em: 27 mar. 2022.

[17] ONCOLINK. **Recommendations for Follow-Up Care After Treatment for Lung Cancer**. 2022. Disponível em: https://www.oncolink.org/print/pdf/25749?print_25749.pdf. Acesso em: 15 abr. 2022.

[18] AMERICAN CANCER SOCIETY. **Living as a Lung Cancer Survivor**. 2022. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/after-treatment/follow-up.html>. Acesso em: 25 mar. 2022.

[19] NCCN, NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK *et al.* **Palliative care. Clinical Practice Guidelines in Oncology**. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, v. 7, n. 4, 2009. Disponível em <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/4/8/article-p776.xml>. Acesso em: 17 fev 2022.

[20] ETTINGER, D.S. *et al.* **Non-Small Cell Lung Cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology**. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, v. 15, n. 4, p. 504-535, 2017. Disponível em: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/15/4/article-p504.xml> Acesso em: 17 fev. 2022.

[21] SCHOCH, S. *et al.*, **Comparative Study of the Mode of Action of Clinically Approved Platinum-Based Chemotherapeutics**. International Journal of Molecular Sciences v. 21, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6928>. Acesso em: 11 mai. 2022.

[22] NIDDK, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, LiverTox: **Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, Platinum Coordination Complexes**. Bethesda, 2012. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548788/>. Acesso em: 14 mai. 2022.

[23] GHOSH, S., **Cisplatin: The first metal based anticancer drug**. Bioorganic Chemistry, v. 88, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206818311969>. Acesso em: 7 mai. 2022.

[24] ROWINSKY, E. C., DONEHOWER, R. C., **PACLITAXEL (TAXOL)**. The New England Journal of Medicine, v. 332, 1995. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199507063330129>. Acesso em: 14 mai. 2022.

[25] GALLEGO-JARA, J. *et al.*, **A Compressive Review about Taxol®: History and Future Challenges**. Molecules, v. 25, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/24/5986>. Acesso em: 13 mai. 2022.

[26] ADJEI, A., **Pharmacology and Mechanism of Action of Pemetrexed**. Clinical Lung Cancer, v. 5, 2004. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525-7304\(11\)70192-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525-7304(11)70192-9). Acesso em: 14 mai. 2022.

[27] ARUNACHALAM *et al.* **Real-World Treatment Patterns, Overall Survival, and Occurrence and Costs of Adverse Events Associated With Second-Line Therapies for Medicare**

Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Clinical Lung Cancer, v. 19, 2018. Disponível em: [https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304\(18\)30136-0/fulltext](https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304(18)30136-0/fulltext). Acesso em: 22 mar. 2022.

[28] ALEXANDER, M.; KIM, S.Y.; CHENG, H. **Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer**. Lung, v. 198, n. 6, p. 897-907, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7656891/>. Acesso em: 17 fev. 2022.

[29] AMERICAN CANCER SOCIETY. **Lung Cancer Immunotherapy - Immune Checkpoints Inhibitor**. 2022. Disponível em: < <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-non-small-cell/immunotherapy.html>>. Acesso em: 20 mar.2022.

[30] BUCHBINDER, E.I.; DESAI, A. **CTLA-4 and PD-1 pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition**. American journal of clinical oncology, v. 39, n. 1, p. 98, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892769/>. Acesso em: 17 fev. 2022.

[31] ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H. e PILLAI, S. **Imunologia Básica – Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico**. Elsevier Editora Ltda, 5ª Ed., 2017.

[32] LEE, H.T. *et al.* **Molecular mechanism of PD-1/PD-L1 blockade via anti-PD-L1 antibodies atezolizumab and durvalumab**. Scientific reports, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-06002-8>. Acesso em: 17 mar. 2022.

[33] MENDES, C.D. *et al.* **Imunoterapia no câncer de pulmão não pequenas células**. Rev. méd. Paraná, p. 112-118, 2021. Disponível em: https://www.amp.org.br/site/arquivos/revistasarquivos/revista-medica-do-parana-volume-79-n-1-janeiro-junho-2021_1625669497.pdf. Acesso em: 23 abr. 2022.

[34] HELLMANN, M.D., *et al.* **Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer**. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2020-2031. doi: 10.1056/NEJMoa1910231. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562796.

[35] STEWART, J. **Opdivo FDA Approval History**. 2022. Disponível em: <https://www.drugs.com/history/opdivo.html>. Acesso em: 19 mar. 2022.

[36] NASSER, N.J.; GORENBERG, M.; AGBARYA, A. **First line Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)** vol. 13,11 373. 8 Nov. 2020, doi:10.3390/ph13110373.

[37] HERBST, R.S. *et al.* **Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1–selected patients with NSCLC**. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 14, p. 1328-1339, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1917346>. Acesso em: 23 mar. 2022.

[38] SUI, H. *et al.* **Anti-PD-1/PD-L1 Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Toward Personalized Medicine and Combination Strategies**. Journal of immunology research, v. 2018, 2018. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2018/6984948/>. Acesso em: 19 ago. 2021.