

# IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS.

## *IMMUNOTHERAPY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER.*

Carolina Dusi **MENDES**<sup>1</sup>, Giovana Luiza **CORRÊA**<sup>1</sup>,  
Samya Hamad **MEHANNA**<sup>2</sup>, Larissa Uhlmann **WENDLING**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1605

Mendes CD, Corrêa GL, Mehanna SH, Wendling LU. Imunoterapia no Câncer de Pulmão Não Pequenas Células. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):112-118.

**RESUMO** - OBJETIVOS: Identificar e analisar as imunoterapias mais atuais e seus mecanismos de ação no câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). MÉTODOS: Revisão integrativa de literatura, norteada pela questão: “quais imunoterapias estão disponíveis atualmente e quais são seus objetivos no tratamento do CPNPC?”. A base de dados utilizada foi PubMed. Os descritores utilizados foram “*cancer lung*”, “*non small cell*”, “*immunotherapy*” e seus respectivos em português, empregando o booleano “*and*”. Elegendo apenas revisões sistemáticas e meta-análises 78 artigos foram encontrados. Ao final, 18 publicações foram selecionadas seguindo os critérios de elegibilidade. RESULTADOS: Na imunoterapia, dois inibidores de checkpoints apresentam resultados promissores: proteína de morte celular programada 1 (PD-1) e o ligante de morte celular programada 1 (PD-L1). Enquanto os imunomoduladores nivolumabe e pembrolizumabe bloqueiam PD-1 e aumentam o combate às células cancerígenas, atezolizumabe e durvalumabe amplificam a resposta imunológica ao bloquear PD-L1. CONCLUSÃO: Atualmente os inibidores de checkpoints imunológicos são uma realidade no tratamento oncológico, com relevância ímpar no CPNPC.

**DESCRITORES** - Câncer de pulmão, Não pequenas células, Imunoterapia.

## INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a segunda neoplasia maligna mais prevalente e a principal causa de morte relacionada ao câncer em homens e a segunda em mulheres no mundo<sup>5,9</sup>. Sua incidência e mortalidade estão diretamente relacionadas à renda per capita do país, e seu principal fator de risco é o uso de cigarro<sup>20</sup>.

Os carcinomas de pulmão, excluindo os tumores mistos, são classificados como não-pequenas células (CPNPC/ NSCLC- *non-small cell lung cancer*) e de pequenas células (CPPC/ SCLC- *small-cell lung cancer*)<sup>15</sup>. Entre os CPNPC encontramos os tipos histológicos adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células<sup>20</sup>. O CPNPC corresponde à 85% dos casos de câncer de pulmão no mundo<sup>6</sup>, sendo o subtipo adenocarcinoma o mais incidente que representa aproximadamente 40% dos casos<sup>20</sup>.

A cirurgia de ressecção da lesão, radioterapias,

quimioterapias adjuvantes ou neoadjuvantes, terapias-alvo e, mais recentemente, a imunoterapia, são alguns dos tratamentos disponíveis atualmente, e suas prescrições dependem do subtipo histológico, estadiamento e outros fatores associados<sup>11</sup>.

Com intuito de estimular o sistema imunológico, a imunoterapia pode ser empregada no tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio avançado. Entre as imunoterapias existentes, destacam-se as vacinas terapêuticas ou vacinas alogênicas, os inibidores de checkpoints imunes, citocinas e modificadores da resposta biológica e terapia celular<sup>3</sup>. Nesse contexto, o mecanismo de ação da imunoterapia no tratamento do CPNPC é cada vez mais investigado pelos pesquisadores, demonstrando seu grande potencial de uso clínico<sup>25</sup>.

Este estudo tem como objetivo identificar e analisar as produções científicas acerca do tema câncer de pulmão não pequenas células e imunoterapia, focando nas possibilidades terapêuticas mais

Trabalho realizado na Faculdade Pequeno Príncipe, em Curitiba-PR.

1 - Acadêmica de Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe.

2 - Docente da disciplina de patologia nas Faculdades Pequeno Príncipe.

atuais e em seus mecanismos de ação, ressaltando as principais informações disponíveis na literatura brasileira e internacional.

## MÉTODOS

Trata-se de revisão integrativa de literatura realizada conforme as seguintes etapas: 1) elaboração da questão de pesquisa; 2) busca na literatura; 3) avaliação dos dados – foco na qualidade; 4) análise dos dados – divisão, exposição e comparação; 5) apresentação dos resultados<sup>19</sup>. A busca na literatura ocorreu no período de 01 a 10 de julho 2020.

A pesquisa realizada resultou da seguinte questão norteadora: “quais imunoterapias estão disponíveis atualmente e seus objetivos no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células?”. A base de dados utilizada para consulta foi *PubMed*. Os descritores utilizados foram: *cancer lung* (câncer de pulmão), *non small cell* (não pequenas células), *immunotherapy* (imunoterapia), consultados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH). Para o cruzamento dos descritores foi utilizado o operador booleano “AND” e selecionado todos os campos de busca (*all fields*).

O *Oxford Center for Evidence-based Medicine*<sup>12</sup> define que as revisões sistemáticas de literatura e estudos de meta-análise compõem o maior nível de evidência científica. Dessa forma, foram selecionados para compor a amostra final apenas os artigos que são classificados como nível 1. Para isso, dentro do buscador foi selecionado em tipo de artigo (*article type*) os campos de “revisão sistemática” (*systematic review*) e “meta-análises” (*meta-analysis*).

Os critérios de inclusão dos estudos foram: responder à questão de pesquisa e ter sido publicado nos últimos dez anos (2010 - 2020), para conhecimento mais atualizado sobre o assunto. Foram excluídos artigos que não tivessem como tema central a imunoterapia e/ou com temática específica sobre um subtipo de câncer de pulmão não pequenas células.

A busca dos artigos foi realizada de forma independente pelos assistentes e pesquisadores. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, com a seleção criteriosa dos artigos conforme os critérios de elegibilidade anteriormente descritos. Em seguida, os trabalhos foram lidos na íntegra, e então, selecionados para compor a amostra final.

## RESULTADOS

A busca na base de dados resultou inicialmente em 3274 publicações, e posteriormente, com a seleção dos tipos de artigos (revisão sistemática e meta-análises), 78 artigos foram encontrados. A partir disso, os trabalhos foram selecionados pelos critérios de elegibilidade, totalizando 18 publicações (Figura 1). Para facilitar a compreensão e esquematização dos textos selecionados, foi construída uma tabela sinóptica dos que foram incluídos na amostra final (Tabela 1).

FIGURA 1: FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DE ARTIGOS

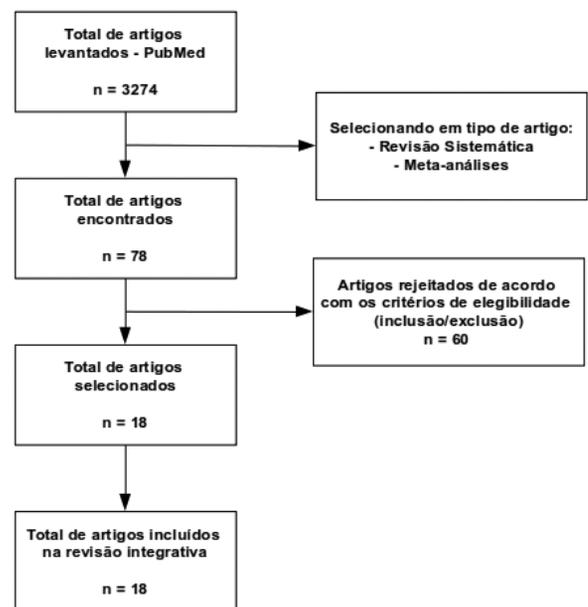


TABELA 1: SUMARIZAÇÃO DOS ARTIGOS QUE CONSTITUEM A AMOSTRA FINAL DA REVISÃO INTEGRATIVA

	Autor/Ano/País	Revista	Título	Metodologia
1	Peng TR, Tsai FP, Wu TW, 2017, Taiwan	Int Immunopharmacol.	Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials.	Revisão Sistemática e Meta-análise
2	Zeng Y, Ruan W, He J, et al., 2016, China	PLoS One	Adoptive Immunotherapy in Postoperative Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisão Sistemática e Meta-análise
3	Xiao Z, Wang CQ, Feng JH, et al., 2019, China	Cytotherapy	Effectiveness and safety of chemotherapy with cytokine-induced killer cells in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of 32 randomized controlled trials.	Revisão Sistemática e Meta-análise
4	Dammeijer F, Lievens LA, Veerman GD, et al., Holanda, 2016	J Clin Oncol.	Efficacy of Tumor Vaccines and Cellular Immunotherapies in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisão Sistemática e Meta-análise
5	Zhao B, Zhang W, Yu D, Xu J, Wei Y, 2018, China	Cancer Med	The benefit and risk of nivolumab in non-small-cell lung cancer: a single-arm meta-analysis of noncomparative clinical studies and randomized controlled trials.	Revisão Sistemática e Meta-análise
6	Wang S, Wang Z., 2015, China	Int Immunopharmacol.	Efficacy and safety of dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells immunotherapy for non-small-cell lung cancer. I	Revisão Sistemática e Meta-análise

7	Mi D, Ren W, Yang K., 2016, China	Indian J Med Res.	Adoptive immunotherapy with interleukin-2 & induced killer cells in non-small cell lung cancer: A systematic review & meta-analysis.	Revisão Sistemática e Meta-análise
8	Xiao Z, Wang CQ, Zhou MH, et al., 2018, China	Int Immunopharmacol.	Clinical efficacy and safety of CIK plus radiotherapy for lung cancer: A meta-analysis of 16 randomized controlled trials.	Revisão Sistemática e Meta-análise
9	Brody R, Zhang Y, Ballas M, et al., 2017, EUA	Lung Cancer	PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review.	Revisão Sistemática
10	Almutairi AR, Alkhatib N, Martin J, et al., 2019, EUA	Crit Rev Oncol Hematol.	Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis.	Revisão Sistemática e Meta-análise
11	Shimanovsky A, Dasanu CA., 2014, EUA	Expert Opin Biol Ther.	Updates on immunotherapy in non-small cell lung cancer.	Revisão Sistemática
12	Wang M, Cao JX, Pan JH, et al., 2014, China	PLoS One	Adoptive immunotherapy of cytokine-induced killer cell therapy in the treatment of non-small cell lung cancer.	Revisão Sistemática e Meta-análise
13	Wang J, Zou ZH, Xia HL, He JX, Zhong NS, Tao AL., 2012, China	PLoS One	Strengths and weaknesses of immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials.	Revisão Sistemática e Meta-análise
14	Aguiar PN Jr, Santoro IL, Tadokoro H, et al., 2016, Brasil	Immunotherapy	A pooled analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer and the role of PD-L1 as a predictive biomarker.	Revisão Sistemática e Meta-análise
15	Ding M, Yang J., 2014, China	Med Oncol.	Therapeutic vaccination for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis.	Revisão Sistemática e Meta-análise
16	Zhou L, Wang XL, Deng QL, Du YQ, Zhao NQ., 2016, China	Sci Rep	The efficacy and safety of immunotherapy in patients with advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis.	Revisão Sistemática e Meta-análise
17	Schulz C, Gandara D, Berardo CG, et al., 2019, Alemanha	Clin Lung Cancer	Comparative Efficacy of Second- and Subsequent-line Treatments for Metastatic NSCLC: A Fractional Polynomials Network Meta-analysis of Cancer Immunotherapies.	Revisão Sistemática e Meta-análise
18	Berghmans T, Durieux V, Hendriks LEL, Dingenmans AM., 2020, Bélgica	Front. Med.	Immunotherapy: From Advanced NSCLC to Early Stages, an Evolving Concept.	Revisão Sistemática

## DISCUSSÃO

Embora em alta em tempos mais recentes, a história da imunoterapia vem sendo escrita desde o final do século XIX, quando ocorreu o primeiro tratamento imunoterápico - toxina de Cooley<sup>25</sup>. Nos últimos anos, a imunoterapia tem sido estudada como um tratamento promissor para o câncer de pulmão não pequenas células<sup>3</sup>.

Em suma, a imunoterapia tem como objetivo estimular o sistema imunológico do paciente, de forma passiva ou ativa, a fim de que ele próprio tenha uma ação antitumoral<sup>6, 21</sup>. Esta apresenta vantagens quando comparada a outros tratamentos, uma vez que é capaz de diferenciar células normais e células cancerígenas com grande especificidade e pouca toxicidade<sup>18</sup>, além de agir independentemente da condição mutacional das células tumorais<sup>1</sup>. O estímulo do sistema imune pode ocorrer de diferentes formas: por vacinação tumoral, transferência adotiva de células imunes ou por modificação do sistema imunológico para aumentar uma resposta<sup>6</sup>.

A vacinação tumoral é uma terapia que provoca uma resposta imune in vivo especificamente em direção a um antígeno associado ao tumor formulado na vacina<sup>6</sup>, com a finalidade de preparar o sistema imunológico contra uma proteína ou peptídeo que é superexpresso nas células cancerígenas<sup>14</sup>. As vacinas tumorais possuem alta especificidade, pois se baseiam na seleção de apenas antígenos associados a tumores, no

entanto, sua eficácia no CPNPC ainda é controversa<sup>6</sup>.

Já a imunoterapia adotiva, um subtipo de imunoterapia celular, consiste na expansão in vivo das células efectoras imunes autólogas específicas para o tumor antes da reinfusão no hospedeiro. Além de ser capaz de mediar a regressão tumoral, esse tratamento pode ser empregado para eliminar células tumorais residuais após ressecção cirúrgica<sup>23, 17</sup>. Foram relatadas imunoterapias adotivas de várias células assassinas e citocinas, incluindo células assassinas induzidas por citocinas (CIK), células CIK combinadas com células dendríticas (CIK-DC), células assassinas ativadas por linfocinas (LAK), linfócitos infiltrantes de tumores (TILs), interleucina-2 (IL-2)<sup>10, 21</sup>, células T ativadas assassinas e células dendríticas (AKT-DC), células *natural killers* (NKT) e células T  $\gamma\delta$ <sup>23</sup>. Contudo, sua terapêutica e eficácia também são questionáveis<sup>10</sup>.

As células assassinas induzidas por citocinas (CIK) são as mais utilizadas na imunoterapia celular em diferentes tipos de tumores, incluindo o câncer de pulmão não pequenas células<sup>21</sup>. As células CIK são efectoras imunológicas citotóxicas, mais especificamente, são linfócitos T natural killers<sup>18</sup>, que apresentam atividade citolítica e efeitos inibidores de crescimento contra uma ampla gama de células tumorais, além de restaurarem a imunidade celular em pacientes com CPNPC por meio do aumento de células T CD3+, células TCD3+ TCD4+, células NK e a proporção de células T CD4+/ CD8+<sup>21, 22</sup>. Ademais, a terapia com as células CIK após quimioterapias convencionais pode eliminar células tumorais

residuais que resistiram a essas drogas<sup>18</sup>. Estudos com células CIK combinadas a outras terapêuticas para o tratamento do CPNPC parecem demonstrar maior sobrevivência dos pacientes, bem como melhor resposta objetiva quando comparadas a um grupo de pessoas que não utilizou a imunoterapia com essas células<sup>17</sup>. Vale ressaltar, entretanto, que as evidências atuais não permitem concluir se a terapia com células CIK melhora as respostas tumorais e as taxas de sobrevivência no CPNPC<sup>21</sup>.

Outra modalidade de imunoterapia celular amplamente estudada é a de células dendríticas co-cultivadas com células assassinas induzidas por citocinas (DC-CIK), e pode ser uma nova estratégia terapêutica para o CPNPC. As células dendríticas (DCs), principais células apresentadoras de antígenos, capturam e processam antígenos associados a tumores. Além disso, essas células ativam linfócitos T citotóxicos específicos para o antígeno e induzem respostas imunes antitumorais. O sistema imunológico humano está envolvido no reconhecimento (DCs) e na eliminação (CIK) de células malignas. Assim, a combinação de DCs e CIKs resulta em consideráveis aumentos da imunidade e mostra atividade citotóxica mais eficaz do que o tratamento único com células CIK. Com a ajuda das DCs, as células CIK poderiam eliminar as células tumorais das seguintes maneiras: desintegração direta das células malignas; indução de apoptose das células malignas por secreção de numerosas citocinas; matando diretamente células malignas por meio da regulação da resposta imune<sup>18</sup>. A terapia com DCs-CIK aumentaria ainda as células T CD3 +, T CD4 +, NK e a proporção de células T CD4 + / CD8 +, diminuindo as células T CD8 + em pacientes com câncer de pulmão. Apesar dos possíveis benefícios, a avaliação da eficácia da imunoterapia com DC-CIK contra o CPNPC ainda não está clara e faltam indicativos para sua comprovação<sup>22</sup>.

As demais imunoterapias adotivas supracitadas, como as células assassinas ativadas por linfocinas (LAK), linfócitos infiltrantes de tumores (TILs), interleucina-2 (IL-2) e entre outras, são menos utilizadas do que as terapias com células CIK e DC-CIK e, da mesma forma, possuem eficácia controversa no tratamento de CPNPC. De maneira geral, as células LAK são células imunológicas efectoras e têm capacidade de matar células tumorais e linhas celulares tumorais resistentes à NK. Os linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) possuem atividade citotóxica. Já a IL-2 corresponde a um fator de ativação e crescimento de linfócitos T e representa uma importante citocina com funções essenciais na fisiologia da imunidade mediada por células, entre outras atribuições<sup>10</sup>.

Por fim, outra importante forma de estímulo ao sistema imune ocorre através dos chamados pontos de controle imunológicos (*immune checkpoints*), os quais visam bloquear a ação inibidora das células T causada por interações receptor-ligante<sup>13</sup>. Os anticorpos que bloqueiam esta via oferecem uma nova abordagem

promissora em oncologia, especialmente em CPNPC avançado<sup>4, 24</sup>, e por esse motivo são destaque desta revisão integrativa.

De particular interesse, duas moléculas de controle imunológico são conhecidas por inibir a resposta imune da célula T hospedeira e promover o crescimento do tumor metastático: a proteína de morte celular programada-1 (PD-1) e o linfócito citotóxico associado ao antígeno 4 (CTLA-4)<sup>14</sup>.

A proteína de morte celular programada 1 (PD-1) é um receptor de superfície das células T que inibe a resposta imunológica quando ligada aos seus ligantes (PD-L1 ou PD-L2) presente em células normais, bem como em células cancerígenas<sup>1</sup>. Quando PD-1 se conecta ao PD-L1, mutações somáticas codificadoras criam epítomos ou peptídeos identificados pelo sistema imunológico periférico para aumentar a imunidade antitumoral<sup>24</sup>. Os tumores de células pulmonares são capazes de escapar da resposta imunológica, suprimindo a ação das células T, de forma a regular a produção de ligantes de PD-1 e a ligação ao receptor PD-1<sup>13</sup>. Por esse motivo, a grande expressão de PD-L1 é associada à propensão a metástases, além de pressagiar mau prognóstico<sup>14, 4</sup>. Evidências demonstraram ainda que a expressão de PD-L1 pode representar um mecanismo dinâmico indutível/ adaptativo em tumores; uma resposta à pressão do sistema imunológico no microambiente tumoral, em vez de um marcador de evasão imunológica. Destaca-se que a expressão de PD-L1 não está significativamente correlacionada com a idade, gênero, histórico de tabagismo e características da doença (histologia ou grau patológico do tumor). Entretanto, a expressão elevada do ligante foi associada a pacientes mais jovens e com tumores de alto grau<sup>4</sup>. A inibição da via PD-1 / PD-L1 restaura a atividade das células T para atingir células tumorais<sup>2</sup>. Essa inibição do ponto de verificação PD-1 com anticorpos contra o receptor ou seus ligantes demonstrou resultados precoces em pacientes com CPNPC em vários ensaios de fase I<sup>14</sup>. A expressão de PD-L1 dentro do microambiente tumoral pode não ser o único fator que prenuncia a resposta a terapias anti-PD-1/anti-PD-L1. Alguns imunofenótipos têm mais probabilidade de responder a inibidores de PD-1 do que outros<sup>4</sup>.

Outro inibidor de *checkpoint* corresponde ao anti-CTLA-4, uma proteína de superfície que bloqueia a ativação de células T<sup>14</sup>. Enquanto o papel benéfico para o bloqueio do CTLA-4 no CPNPC permanece inconclusivo se administrado isoladamente, o bloqueio do PD1 provou ser eficaz no CPNPC. Embora os inibidores de checkpoints imunes apresentem-se como terapias promissoras, alguns pacientes não respondem a este tipo de tratamento<sup>6</sup>. Além disso, eles podem ocasionar efeitos colaterais imunológicos, especialmente quando usados para o tratamento de câncer de pulmão, dando ênfase às pneumonites, que representam cerca de 3- 6% dos efeitos adversos causados aos pacientes que recebem esse tipo de terapêutica<sup>13</sup>.

A terapia de segunda linha padrão foi transformada pela introdução de imunoterapia. Esses agentes apresentam significativos benefícios de sobrevivência, especialmente em níveis mais altos de expressão de PD-L1, bem como melhores perfis de segurança<sup>2</sup>. Dois medicamentos anti-PD1 estão disponíveis: nivolumabe, um anticorpo IgG4, e o pembrolizumabe, também IgG4 humanizado. Os anticorpos anti-PD-L1 são IgG1 atezolizumabe, durvalumabe e avelumabe. Os dois principais anti-CTLA-4 atualmente existentes são o ipilimumabe e tremelimumabe, o segundo ainda não aprovado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA)<sup>3</sup>.

O nivolumabe, como já mencionado, é um anticorpo IgG4 totalmente humanizado contra o PD-1 que aumenta a atividade antitumoral do sistema imunológico<sup>13, 24, 3</sup>. O fármaco demonstrou efeitos positivos no CPCNP, independentemente da quantidade de tratamentos antitumorais realizados anteriormente e da histologia do tumor, embora tenha se apresentado um pouco mais ativo em pacientes com o subtipo histológico de células escamosas. Além disso, a expressão de PD-L1 prevê a eficácia do tratamento com nivolumabe, entretanto, o benefício do medicamento é muito limitado em pacientes com expressão negativa de PD-L1, que pode ser pesquisada via análise imuno-histoquímica. Em suma, o fármaco tem o potencial de montar uma resposta imune dinâmica e contínua por um longo período em vez de uma morte temporária de células tumorais após a terapia pré-alvo ser administrada. Ademais, em estudos de meta-análises recentes, descobriu-se que mesmo os pacientes com mutação no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou translocação de linfoma anaplásico quinase (ALK) também podem obter benefício com o nivolumabe, diante de progressão da doença após tratamento prévio dirigido a essas mutações. No geral, a terapia com nivolumabe foi bem tolerada na configuração de primeira linha. Relatórios descreveram 40% de eventos adversos de qualquer grau; no entanto, eram administráveis, especialmente se detectados precocemente. Os estudos com esta droga foram realizados em um período em que os tratamentos para CPNPC eram escassos. Com os resultados obtidos, a nova terapia foi considerada promissora<sup>1, 24</sup>.

O pembrolizumabe é um anticorpo IgG4 monoclonal humanizado contra PD-1 que demonstrou eficácia preliminar em pacientes com CPNPC avançado previamente tratado. Tanto o pembrolizumabe quanto o nivolumabe são aprovados no cenário de segunda linha, mas segundo apontam estudos, o pembrolizumabe pode ser a abordagem preferida em relação para a sobrevida global (SG) e taxas de resposta objetiva (TRO)<sup>14</sup>.

Atualmente, existem dois anticorpos anti-PD-L1 em destaque: atezolizumabe e durvalumabe. Esses anticorpos bloqueiam a interação entre PD-1 e PD-L1, não afetando a interação PD-1 e PD-L2<sup>14</sup>. No entanto, todos esses agentes direcionados aos checkpoints são ativos apenas em um subconjunto de pacientes cujos tumores abrigam alterações genéticas específicas<sup>1</sup>, a exemplo dos pacientes com alta expressão gênica associada a IFN $\gamma$ , denotando imunidade pré-existente, que melhoraram resultados com atezolizumabe. Além disso, acredita-se que a expressão de PD-L1 possui um importante papel como biomarcador preditivo para orientar a seleção de pacientes para tratamento anti-PD-1 e anti-PD-L1<sup>4</sup>.

O Ipilimumabe é um anticorpo monoclonal direcionado contra CTLA-4, uma proteína de superfície que bloqueia a ativação de células T e vem sendo avaliado para o tratamento de CPNPC avançado. No entanto, ensaios clínicos usando esse fármaco como agente único em CPNPC não foram publicados. Consequentemente, a segurança e eficácia do ipilimumabe isolado no CPNPC ainda não são totalmente conhecidas<sup>14</sup>. Contudo, sabe-se que a associação entre ipilimumabe e nivolumabe melhorou a eficácia do nivolumabe como agente único, sem diferença significativa nos efeitos adversos. Com base nesse achado, a imunoterapia combinada (como nivolumabe mais ipilimumabe) pode se tornar estratégia padrão de grande eficácia no tratamento oncológico<sup>24</sup>.

A tabela a seguir (Tabela 2) sintetiza as principais indicações das monoterapias e terapias combinadas com os inibidores de *checkpoints* aprovadas pelo FDA<sup>8</sup> no período de 2010 a 2020 para o câncer de pulmão não pequenas células.

TABELA 2: IMUNOTERÁPICOS INIBIDORES DE PONTOS DE VERIFICAÇÃO IMUNOLÓGICOS APROVADOS PARA CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC) PELO FDA, 2020.

Medicamentos e Ano de aprovação	Ação	Indicações de Monoterapia	Indicações de terapias combinadas
Nivolumabe (Opdivo®), 2014	Anti-PD1	Casos metastáticos, incluindo o subtipo escamoso, em progressão durante ou após quimioterapia à base de platina (2015)*.	Primeira linha em adultos para casos metastáticos ou recorrentes, associado a ipilimumabe e quimioterapia a base de platina, na ausência de aberrações de EGFR ou ALK (2020).
Pembrolizumabe (Keytruda®), 2014	Anti-PD1	Casos metastáticos com expressão de PD L1, em progressão durante ou após quimioterapia à base de platina (2016)*.  Primeira linha para pacientes em estágio III (que não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva) ou metastático, com expressão de PD L1, na ausência de aberrações de EGFR ou ALK (2019).	Primeira linha para casos metastáticos, associado a combinação quimioterápica específica, na ausência de aberrações de EGFR ou ALK (2018).

Atezolizumabe (Tecentriq®), 2016	Anti-PD-L1	Casos metastáticos em adultos com progressão durante ou após quimioterapia à base de platina (2016)*.  Primeira linha em adultos para casos metastáticos, preenchidos critérios de alta expressão de PD L1, na ausência de aberrações de EGFR ou ALK (2020).	Primeira linha em adultos para casos metastáticos não-escamosos, associado a combinação quimioterápica específica, com expressão de PD-L1, na ausência de aberrações de EGFR ou ALK (2019).
Durvalumabe (Imfinzi®), 2017	Anti-PD-L1	Casos de pacientes adultos em estágio III irrissecável, cuja doença não progrediu após quimioterapia à base de platina e radioterapia concomitantes (2018).	Não possui.
Ipilimumabe (Yervoy®), 2011	Anti-CTLA-4	Não possui.	Idem a este item do nivolumabe (2020).

\* PACIENTES COM ABERRAÇÕES EGFR OU ALK DEVEM TER PROGRESSÃO DA DOENÇA APÓS TERAPIA DIRIGIDA A ESTAS MUTAÇÕES PARA RECEBEREM NIVOLUMABE, PEMBROZILUMABE OU ATEZOLIZUMABE

## CONCLUSÃO

Devido à grande incidência do CPNPC e sua alta taxa de mortalidade, o conhecimento de novas terapêuticas disponíveis atualmente para esse tipo de neoplasia é de fundamental relevância. Nesse cenário, a imunoterapia ganha destaque nos últimos anos por apresentar maiores benefícios quando comparada a outros tratamentos. Entre outros fatores promissores, ela é capaz de diferenciar células normais das cancerígenas com grande especificidade e baixa toxicidade, aumentando, dessa forma, a sobrevida global do paciente. Ainda que exista uma ampla gama de alternativas nesse meio, é

importante que seja realizada uma avaliação integral e individual para cada paciente, ponderando riscos e benefícios. Atualmente os inibidores de checkpoints imunológicos são uma realidade no tratamento oncológico, com relevância ímpar no CPNPC. Os medicamentos atuantes nessa linha e aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) são o nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, durvalumabe e ipilimumabe, os dois últimos sem indicação para monoterapia e terapia combinada a outros fármacos, respectivamente. Entretanto, a toxicidade e eficácia de cada terapia necessita de continuidade nas pesquisas<sup>14</sup>.

Mendes CD, Corrêa GL, Mehanna SH, Wendling LU. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):112-118.

**ABSTRACT** - OBJECTIVE: Identify and analyze the most current immunotherapies and their mechanisms of action in non-small-cell lung cancer (NSCLC). METHODS: Integrative literature review, guided by the question: “which immunotherapies are available and currently what are your goals in the treatment of CPNPC?”. The database used was PubMed. The descriptors used were “cancer lung”, “non-small-cell”, “immunotherapy” and their respective in portuguese, using the boolean “and”. By choosing only systematic reviews and meta-analyzes, 78 articles were found. At the end, 18 publications were selected according to the eligibility criteria. RESULTS: In immunotherapy, two checkpoint inhibitors show promising results: programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PD-L1). While Nivolumabe and Pembrolizumab immunomodulators block PD-1 and increase the fight against cancer cells, Atezolizumab and Durvalumab amplify the immune response by blocking PD-L1. CONCLUSION: Currently, immunological checkpoint inhibitors are a reality in cancer treatment, with unparalleled relevance in CPNPC.

**KEYWORDS** - Cancer lung, Non-small cell, Immunotherapy.

## REFERÊNCIAS

1. Aguiar PN Jr, Santoro IL, Tadokoro H, et al. A pooled analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer and the role of PD-L1 as a predictive biomarker. Immunotherapy [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 21];8(9):1011-1019. doi:10.2217/imt-2016-0032.
2. Almutairi AR, Alkhatib N, Martin J, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 21];142:16-25. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.07.004.
3. Berghmans T, Durieux V, Hendriks LEL, Dingemans AM. Immunotherapy: From Advanced NSCLC to Early Stages, an Evolving Concept. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 22];7:90. Published 2020 Mar 24. doi:10.3389/fmed.2020.00090.
4. Brody R, Zhang Y, Ballas M, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. Lung Cancer [Internet]. 2017 [cited 2020 Jul 19];112:200-215. doi:10.1016/j.lungcan.2017.08.005.
5. Chai T, Zhang P, Lin Y, et al. Postoperative adjuvant therapy for resectable early non-small cell lung cancer: A protocol for a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 19];98(30):e16468. doi:10.1097/MD.00000000000016468.
6. Dammeijer F, Lievens LA, Veerman GD, et al. Efficacy of Tumor Vaccines and Cellular Immunotherapies in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Oncol [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 19];34(26):3204-3212. doi:10.1200/JCO.2015.66.3955.

7. Ding M, Yang J. Therapeutic vaccination for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Med Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 21];31(4):928. doi:10.1007/s12032-014-0928-1.
8. FDA. Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications [Internet] 2020 [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/hematologyoncology-cancer-approvals-safety-notifications>.
9. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. Julho de 2016 [cited 2020 Jul 19]; 25 (3): 439-45. doi: 10.1016 / j.soc.2016.02.001. PMID: 27261907.
10. Mi D, Ren W, Yang K. Adoptive immunotherapy with interleukin-2 & induced killer cells in non-small cell lung cancer: A systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 21];143(Supplement):S1-S10. doi:10.4103/0971-5916.191738.
11. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Jul 20];103(3):463-473. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.006. PMID: 30955514.
12. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence [Internet] 2009 March [cited 2020 Jul 19]. Available from: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
13. Peng TR, Tsai FP, Wu TW. Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jul 22];49:85-94. doi:10.1016/j.intimp.2017.05.019.
14. Shimanovsky A, Dasanu CA. Updates on immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 22];14(4):411-418. doi:10.1517/14712598.2014.887675.
15. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. *Respirology* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 20] Jul;21(5):821-33. doi: 10.1111/resp.12789. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27101251.
16. Wang J, Zou ZH, Xia HL, He JX, Zhong NS, Tao AL. Strengths and weaknesses of immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 22];7(3):e32695. doi:10.1371/journal.pone.0032695.
17. Wang M, Cao JX, Pan JH, et al. Adoptive immunotherapy of cytokine-induced killer cell therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 19];9(11):e112662. Published 2014 Nov 20. doi:10.1371/journal.pone.0112662.
18. Wang S, Wang Z. Efficacy and safety of dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2015 [cited 2020 Jul 19];28(1):22-28. doi:10.1016/j.intimp.2015.05.021.
19. Whitemore R, Knafk K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005 Dec;52(5):546-53. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x. PMID: 16268861.
20. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart [Internet]. Lyon: OMS; 2015 [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Lung-Pleura-Thymus-And-Heart-2015>.
21. Xiao Z, Wang CQ, Feng JH, et al. Effectiveness and safety of chemotherapy with cytokine-induced killer cells in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of 32 randomized controlled trials. *Cytotherapy* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 20];21(2):125-147. doi:10.1016/j.jcyt.2018.10.011.
22. Xiao Z, Wang CQ, Zhou MH, et al. Clinical efficacy and safety of CIK plus radiotherapy for lung cancer: A meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 21];61:363-375. doi:10.1016/j.intimp.2018.06.012.
23. Zeng Y, Ruan W, He J, et al. Adoptive Immunotherapy in Postoperative Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 21];11(9):e0162630. Published 2016 Sep 12. doi:10.1371/journal.pone.0162630.
24. Zhao B, Zhang W, Yu D, Xu J, Wei Y. The benefit and risk of nivolumab in non-small-cell lung cancer: a single-arm meta-analysis of noncomparative clinical studies and randomized controlled trials. *Cancer Med* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 22];7(5):1642-1659. doi:10.1002/cam4.1387.
25. Zhou L, Wang XL, Deng QL, Du YQ, Zhao NQ. The efficacy and safety of immunotherapy in patients with advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 22]; 6:32020. Available from: doi:10.1038/srep32020.