

# IMPACTO DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULA

## IMPACT OF IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

## IMPACTO DE LA INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Recebido: 09/08/2024 | Revisado: 10/08/2024 | Aceitado: 11/08/2024 | Publicado: 20/08/2024

**Letícia Rafael Leite de Lima**

Universidade Privada do Leste, Paraguai  
E-mail: leticialrafael@hotmail.com

**Frederico Noboro Figueiredo Nakagawa**

Faculdade de Ciencias Médicas de Ipatinga, Brasil  
E-mail: Fredericonakagawa@hotmail.com

**Loriane Camila Dorneles de Amorim**

Centro Universitário São Lucas, Brasil  
E-mail: lorianecda@gmail.com

**Iris Beatriz Pinheiro de Oliveira Assunção**

Anhanguera Salvador, Brasil  
E-mail: irissbeatrizz@gmail.com

**Brenda Pereira Campos**

Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos, Brasil  
E-mail: brendinha-07@hotmail.com

**Júlio Leal dos Santos Marques**

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil  
E-mail: julioleal250@gmail.com

**Carolina Santos Nascimento**

Universidad Internacional Tres Fronteras, Paraguai  
E-mail: Cn827605@gmail.com

**Antonio Marmo Gomes Casimiro Neto**

Faculdade de medicina Nova Esperança, Brasil  
E-mail: Antoniogcasimiro@gmail.com

**Thiago Gabriel Bonoto Valois**

Universidade Federal de Lavras, Brasil  
E-mail: bonoto13@gmail.com

**Sebastião Mariano Costa Pereira Júnior**

universidad del pacífico, Paraguai  
E-mail: seba\_pereira@hotmail.com

### Resumo

A imunoterapia emergiu como uma das principais inovações terapêuticas no tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Este estudo revisou a literatura existente para avaliar o impacto da imunoterapia, especialmente os inibidores de pontos de controle imunológico, na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão dos pacientes com CPNPC. A revisão incluiu 27 estudos clínicos que destacaram a eficácia da imunoterapia, isolada ou em combinação com quimioterapia, em prolongar a vida dos pacientes, particularmente aqueles com alta expressão de PD-L1. No entanto, a resposta ao tratamento demonstrou-se heterogênea, sublinhando a importância da seleção adequada de pacientes. A imunoterapia também foi associada a eventos adversos imunomediados, que exigem monitoramento cuidadoso. Conclui-se que a imunoterapia representa um avanço significativo no manejo do CPNPC, com potencial para melhorar substancialmente os resultados clínicos em pacientes selecionados, embora a variabilidade na resposta e a toxicidade permaneçam desafios a serem superados.

**Palavras-chave:** Imunoterapia. Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células. Inibidores de Pontos de Controle Imunológico.

### Abstract

Immunotherapy has emerged as one of the major therapeutic innovations in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). This study reviewed the existing literature to assess the impact of immunotherapy, especially immune checkpoint inhibitors, on overall survival and progression-free survival of patients with NSCLC. The review included 27 clinical trials that highlighted the efficacy of immunotherapy, alone or in combination with chemotherapy, in prolonging the life of patients, particularly those with high PD-L1 expression. However, the response to treatment was heterogeneous, underscoring the importance of appropriate patient selection. Immunotherapy was also associated with immune-mediated adverse events, which require careful monitoring. It is concluded that immunotherapy represents a significant advance in the management of NSCLC, with the potential to substantially improve clinical outcomes in selected patients, although variability in response and toxicity remain challenges to be overcome.

**Keywords:** Immunotherapy. Non-Small Cell Lung Cancer. Immune Checkpoint Inhibitors.

### **Resumen**

La inmunoterapia se ha convertido en una de las principales innovaciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Este estudio revisó la literatura existente para evaluar el impacto de la inmunoterapia, especialmente los inhibidores de puntos de control inmunológico, en la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión de los pacientes con NSCLC. La revisión incluyó 27 estudios clínicos que destacaron la eficacia de la inmunoterapia, sola o en combinación con quimioterapia, para prolongar la vida de los pacientes, particularmente aquellos con alta expresión de PD-L1. Sin embargo, la respuesta al tratamiento fue heterogénea, lo que destaca la importancia de una adecuada selección de pacientes. La inmunoterapia también se ha asociado con eventos adversos mediados por el sistema inmunológico, que requieren un seguimiento cuidadoso. Se concluye que la inmunoterapia representa un avance significativo en el manejo del NSCLC, con el potencial de mejorar sustancialmente los resultados clínicos en pacientes seleccionados, aunque la variabilidad en la respuesta y la toxicidad siguen siendo desafíos por superar.

**Palabras clave:** Inmunoterapia. Cáncer de pulmón de células no pequeñas. Inhibidores de puntos de control inmunológico.

### **1. Introdução**

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) é uma das neoplasias malignas mais prevalentes e uma das principais causas de mortalidade por câncer em todo o mundo. Tradicionalmente, o tratamento para CPNPC em estágios avançados era limitado a quimioterapia e radioterapia, modalidades que, embora possam prolongar a sobrevida, frequentemente vêm acompanhadas de efeitos adversos significativos e respostas terapêuticas variáveis. Nas últimas décadas, a imunoterapia emergiu como uma abordagem revolucionária no tratamento do câncer, particularmente para pacientes com CPNPC, oferecendo uma nova esperança e alterando o panorama terapêutico. A imunoterapia visa mobilizar o sistema imunológico do paciente para reconhecer e atacar células tumorais, uma estratégia que se mostrou promissora em diversos tipos de câncer, incluindo o CPNPC. Inibidores de pontos de controle imunológico, como os anticorpos anti-PD-1, anti-PD-L1, e anti-CTLA-4, têm mostrado eficácia significativa em prolongar a sobrevida de pacientes com CPNPC avançado. Esses agentes atuam bloqueando mecanismos que as células tumorais utilizam para evadir a resposta imune, permitindo assim uma resposta antitumoral mais eficaz. Embora os benefícios da imunoterapia sejam notáveis, a resposta ao tratamento pode variar amplamente entre os pacientes, e nem todos apresentam resultados positivos. Além disso, a imunoterapia pode estar associada a efeitos colaterais imunomedidos que requerem manejo especializado. A identificação de biomarcadores preditivos de resposta à imunoterapia, como a expressão de PD-L1, tem se mostrado crucial para a seleção de pacientes que mais provavelmente se beneficiarão desse tratamento, mas permanece uma área de pesquisa ativa e em evolução. Este estudo tem como objetivo revisar e analisar criticamente as evidências mais recentes sobre o impacto da imunoterapia no tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células. Especificamente, busca-se avaliar a eficácia dos inibidores de pontos de controle imunológico na melhoria da sobrevida global e livre de progressão, bem como explorar os desafios relacionados à variabilidade de resposta e ao manejo dos efeitos

adversos associados.

## **2. Metodologia**

A presente revisão integrativa foi conduzida com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis sobre o impacto da imunoterapia no tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). A metodologia seguiu rigorosamente as diretrizes para revisões integrativas, permitindo uma análise abrangente das publicações relevantes.

A busca por artigos foi realizada em bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science, e Embase, abrangendo publicações entre os anos de 2010 e 2024. Os termos de busca utilizados foram "non-small cell lung cancer", "immunotherapy", "immune checkpoint inhibitors", "PD-1", "PD-L1", "CTLA-4", e "treatment outcomes". Os termos foram combinados utilizando operadores booleanos ("AND", "OR") para garantir a recuperação de estudos relevantes. A pesquisa foi limitada a artigos em inglês e português, publicados em revistas revisadas por pares.

Foram incluídos estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises que abordaram o uso de imunoterapia no tratamento do CPNPC, focando em inibidores de pontos de controle imunológico, como anti-PD-1, anti-PD-L1, e anti-CTLA-4. Foram excluídos estudos pré-clínicos, relatos de casos isolados, artigos de opinião e aqueles que não abordavam especificamente o impacto da imunoterapia no CPNPC. Apenas estudos com resultados sobre a eficácia clínica, sobrevida global, sobrevida livre de progressão e perfil de toxicidade foram considerados.

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, os títulos e resumos foram avaliados para identificar aqueles que potencialmente atendiam aos critérios de inclusão. Na segunda etapa, os textos completos dos artigos selecionados foram revisados para confirmação da elegibilidade. A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois revisores, seguindo um protocolo pré-estabelecido. As informações extraídas incluíram dados demográficos dos pacientes, características dos tumores, tipo de imunoterapia administrada, resultados clínicos, e eventos adversos.

Os dados extraídos foram analisados de forma qualitativa e quantitativa. Os resultados foram agrupados conforme as categorias de desfechos clínicos, como sobrevida global, sobrevida livre de progressão e resposta objetiva ao tratamento. A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando a ferramenta de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute para revisões sistemáticas. As discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso, garantindo a consistência e a validade da síntese dos dados.

## **3. Resultados e discussão**

A revisão integrativa incluiu 27 estudos que avaliaram a eficácia e segurança da imunoterapia em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). A maioria dos estudos focou no uso de inibidores de pontos de controle imunológico, como anti-PD-1, anti-PD-L1, e anti-CTLA-4, em monoterapia ou em combinação com outros agentes, como quimioterapia. Os estudos revisados indicaram que a imunoterapia proporcionou melhorias significativas na sobrevida global (SG) e na sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com os tratamentos convencionais.

Os resultados demonstraram que pacientes com expressão elevada de PD-L1 foram os que mais se beneficiaram da imunoterapia, com taxas de resposta objetiva superiores a 40% em alguns estudos. Além disso, a combinação de imunoterapia com quimioterapia mostrou-se eficaz em melhorar a SLP, mesmo em pacientes com baixa expressão de PD-L1, sugerindo um efeito sinérgico entre as duas modalidades de tratamento. No entanto, a resposta à imunoterapia foi heterogênea, com alguns pacientes não apresentando benefícios clínicos significativos. A toxicidade associada à imunoterapia foi um fator relevante, com eventos adversos imunomedidos sendo relatados em aproximadamente 20% a 30% dos pacientes. Os eventos mais comuns incluíram pneumonite, colite, e tireoidite, sendo que alguns casos exigiram a interrupção do tratamento e o uso de corticosteroides. Apesar disso, a maioria dos estudos concluiu que os benefícios da imunoterapia superam os riscos, especialmente em pacientes selecionados com base em biomarcadores como PD-L1.

Os resultados desta revisão confirmam que a imunoterapia revolucionou o tratamento do CPNPC, oferecendo uma alternativa eficaz aos pacientes, particularmente àqueles com expressão elevada de PD-L1. A eficácia da imunoterapia em melhorar a sobrevida global e livre de progressão é evidente, especialmente quando comparada aos regimes de quimioterapia convencionais. No entanto, a heterogeneidade na resposta ao tratamento destaca a necessidade de uma melhor compreensão dos fatores que influenciam a eficácia da imunoterapia, incluindo o microambiente tumoral e a carga mutacional do tumor.

A combinação de imunoterapia com quimioterapia emergiu como uma estratégia promissora para ampliar os benefícios do tratamento, especialmente em pacientes com baixa expressão de PD-L1. Essa abordagem pode ajudar a superar as limitações associadas à monoterapia com inibidores de pontos de controle imunológico, proporcionando uma resposta antitumoral mais robusta. No entanto, essa combinação também aumenta o risco de toxicidade, o que requer um monitoramento cuidadoso e o desenvolvimento de estratégias para gerenciar os efeitos adversos.

Os eventos adversos imunomedidos continuam sendo um desafio significativo no manejo de pacientes em tratamento com imunoterapia. A identificação precoce e o tratamento adequado dessas complicações são essenciais para maximizar os benefícios do tratamento enquanto minimizam os riscos. Estudos futuros devem focar no desenvolvimento de biomarcadores mais precisos para prever a resposta à imunoterapia e a propensão a eventos adversos, o que permitirá uma personalização mais eficaz do tratamento.

Em conclusão, a imunoterapia representa um avanço significativo no tratamento do CPNPC, com evidências robustas de que pode melhorar os desfechos clínicos em pacientes selecionados. No entanto, a variabilidade na resposta ao tratamento e os desafios associados à toxicidade destacam a necessidade contínua de pesquisa e inovação para otimizar o uso da imunoterapia e expandir seus benefícios para uma maior população de pacientes.

#### **4. Conclusão**

A imunoterapia, particularmente o uso de inibidores de pontos de controle imunológico, representa um avanço paradigmático no tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Este tratamento tem demonstrado eficácia significativa na melhora da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão, especialmente em pacientes com expressão elevada de PD-L1, estabelecendo-se como uma alternativa superior às terapias tradicionais em muitos casos. A revisão integrativa dos estudos evidencia que a imunoterapia, tanto em monoterapia quanto em combinação com quimioterapia, oferece benefícios substanciais para pacientes com CPNPC,

especialmente aqueles que anteriormente tinham opções limitadas de tratamento eficaz.

No entanto, a heterogeneidade nas respostas ao tratamento destaca a importância de um melhor entendimento dos mecanismos subjacentes à eficácia da imunoterapia. A variabilidade nas respostas sugere que fatores como a expressão de biomarcadores, o microambiente tumoral e a carga mutacional do tumor desempenham um papel crucial na determinação dos resultados do tratamento. Isso aponta para a necessidade de uma abordagem mais personalizada, onde a seleção de pacientes para imunoterapia seja guiada por biomarcadores mais precisos, aumentando assim a probabilidade de sucesso terapêutico.

Apesar dos avanços, a imunoterapia não está isenta de desafios. A ocorrência de eventos adversos imunomediados, embora geralmente manejável, pode limitar a continuidade do tratamento e impactar a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, é essencial que o manejo clínico inclua estratégias de monitoramento precoce e intervenções rápidas para mitigar esses efeitos colaterais, permitindo que os pacientes possam se beneficiar plenamente da imunoterapia.

Em síntese, a imunoterapia no tratamento do CPNPC é uma ferramenta poderosa que tem o potencial de transformar o prognóstico para muitos pacientes. A continuidade da pesquisa é fundamental para refinar essa abordagem, com o objetivo de melhorar a seleção dos pacientes, aumentar a eficácia do tratamento e minimizar os riscos associados. À medida que nosso conhecimento sobre a imunoterapia avança, espera-se que um número crescente de pacientes com CPNPC possa se beneficiar dessa modalidade terapêutica inovadora.

## Referências

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-1833.
2. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-2092.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1–Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010): A Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-1550.
4. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-2229.
5. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-1639.
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929.
7. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2093-2104.
8. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-2051.
9. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for Previously Untreated, PD-L1–Expressing, Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1819-1830.

10. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-2301.
11. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-135.
12. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (OAK): A Phase 3, Open-Label, Multicentre Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-265.
13. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2415-2426.
14. Gettinger SN, Horn L, Jackman DM, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from the CA209-003 Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1675-1684.
15. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-1339.
16. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-2028.
17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-546.
18. Spigel DR, McCleod M, Jotte RM, et al. Safety, Efficacy, and Biomarker Results from a Phase Ib Study of First-Line Durvalumab plus Tremelimumab in NSCLC: 4-Year Update from Study 006. *J Thorac Oncol.* 2021;16(2):233-244.
19. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, et al. Hyperprogressive Disease in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with PD-1/PD-L1 Inhibitors or with Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1543-1552.
20. Larkin J, Chiarion-Silini V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
21. Wolchok JD, Chiarion-Silini V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-1356.
22. Peters S, Kerr KM, Stahel R. PD-1 Blockade in Advanced NSCLC: A Focus on Pembrolizumab. *Cancer Treat Rev.* 2018;62:39-49.
23. Sezer A, Kilickap S, Güümüş M, et al. Cemiplimab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 of at Least 50% (EMPOWER-Lung 1): A Multicentre, Open-Label, Global, Phase 3 Randomised, Controlled Trial. *Lancet.* 2021;397(10274):592-604.
24. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, et al. Durvalumab as Third-Line or Later Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLANTIC): An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):521-536.
25. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.

26. Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: Non-Small-Cell Lung Cancer First-Line/Second and Further Lines of Treatment in Advanced Disease. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1475-1484.
27. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol.* 2014;25(Suppl 3)