

JÚLIA MATEUS MARQUES

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

CAIO TREVELIN SAMBO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

ADEMAR PIRES DE SOUZA FILHO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

DANIEL MAGALHÃES DE SOUZA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

FELIPE COELHO FISCHER

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

MARIANE MOREIRA DE OLIVEIRA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

PRISCILLA SOARES PIEDADE

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

EMILY MIRANDA NOGUEIRA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

ANA FLÁVIA DE CASTRO VÉRAS

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

KARLA CALAÇA KABBACH PRIGENZI

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

JOÃO PEDRO SALGUEIRO BOVE

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

Recebido em março de 2021.

Aprovado em maio de 2021.

EFETIVIDADE DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CARCINOMA DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS PULMONAR

RESUMO

Introdução: A neoplasia de pulmão é o tipo mais comum entre os tumores malignos. Atualmente, a imunoterapia cresce no cenário mundial, surgindo como uma nova alternativa, associada ou não à radioterapia e/ou quimioterapia. **Objetivos:** Esse estudo visa analisar a efetividade da imunoterapia na terapêutica do carcinoma de não pequenas células pulmonar. **Métodos:** Realizada revisão da literatura em base de dados PUBMED e Google Scholar. **Resultados:** Dois grandes estudos comparam a imunoterapia com terapia convencional e seu uso combinado. Esses evidenciaram redução de risco de morte em 22% e aumento de sobrevida de 42,6% contra 13,2% da quimioterapia. **Conclusão:** Esse trabalho demonstra que a imunoterapia é muito promissora e que novos estudos são necessários para acrescentar tal opção no tratamento de inúmeras neoplasias.

Palavras-Chave: carcinoma de não pequenas células; imunoterapia; tratamento.

EFFECTIVENESS OF IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the most common type among malignant tumors. Currently, immunotherapy is growing on the world stage, emerging as a new alternative, associated or not with radiotherapy and / or chemotherapy. **Objectives:** This study aims to analyze the effectiveness of immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. **Methods:** Literature review performed on PUBMED and Google Scholar databases. **Results:** Two large studies compare immunotherapy with conventional therapy and its combined use. These showed a 22% reduction in the risk of death and an increase in survival of 42.6% against 13.2% of chemotherapy. **Conclusion:** This work demonstrates that immunotherapy is very promising and that further studies are needed to add such an option in the treatment of numerous neoplasms.

Keywords: non-small cell carcinoma; immunotherapy; treatment.

INTRODUÇÃO

A palavra “câncer” vem do grego karkínos, que significa “caranguejo”, sendo utilizada pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina, entre 460 e 377 a.C. De acordo com Galeno, médico romano, este termo originou-se a partir do aspecto de veias intumescidas que circundam a área doente, que se assemelhavam às patas de um caranguejo. Outros, ainda, atribuem o nome a uma metáfora: o local do tumor, corroído dolorosamente como se um caranguejo o devorasse. Atualmente, é utilizado para agrupar um conjunto de doenças que possuem em comum o crescimento desordenado de células, podendo invadir tecidos e órgãos, com a capacidade de espalhar-se para outras regiões do corpo. Dessa forma, essas células tendem a ser muito agressivas, determinando a formação de tumores, denominados neoplasias malignas (INCA, 2018).

Dentre os tipos de câncer, encontra-se o câncer de pulmão, sendo este o mais comum dentre os tumores malignos. Há evidências científicas nas quais pessoas que possuem câncer de pulmão também apresentam um aumento de risco para outros cânceres de pulmão e, também, que parentes de primeiro grau apresentam risco levemente elevado para o desenvolvimento desse câncer. Porém, não se sabe quantificar a relação do risco elevado por hereditariedade ou por conta do hábito de fumar (INCA, 2018).

É possível verificar a agressividade dessa neoplasia ao analisar dados de mortalidade presentes tanto no Brasil quanto em outros países. Entre os norte-americanos, o câncer afeta 1.7 milhões de indivíduos com 601,000 mortes em 2017, sendo o câncer de pulmão, em particular, o de maior incidência, atingindo um número de 223,000 casos/ano nos EUA, o que acarreta 156,000 mortes (CANCER STATISTICS CENTER, 2018).

No Brasil, a estimativa de novos casos de câncer de pulmão é de 31.270, com maior incidência em homens (INCA, 2018). O número de mortes por esses casos atinge um número de 24.490 ao ano, sendo 14.811 homens e 9.675 mulheres.

O tratamento, até então, lançava mão de ressecções cirúrgicas, quimioterapia e radioterapia, podendo estar combinadas ou não (BALDOTTO; MASSON 2016). Um estudo com 277 pacientes pesquisados em 2011 mostrou um custo para realizar tais tratamentos orçados em um valor de R\$2.473.559,91, sendo 71,5% relacionados à atenção ambulatorial e 28,5% às internações. Na atenção ambulatorial, predominaram os custos com radioterapia (34%) e quimioterapia (22%). Os resultados da pesquisa ratificam a importância do tratamento radioterápico e das internações como principais componentes de custo do tratamento (ZAMBONI, 2002).

Por outro lado, em países desenvolvidos, como os EUA, estima-se que o impacto econômico do tratamento do câncer de pulmão em 2020 seja próximo de US\$18 bilhões, com um custo anual de US\$60,000 no primeiro ano, US\$95,000 para o segundo ano e US\$10,000 para cada ano adicional (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018). Esse incremento no custo anual se deve, em grande parte, ao alto custo do tratamento por meio de imunoterapia. Entende-se por imunoterapia o tratamento (ou prevenção) de patologias através da manipulação do sistema imune, obtendo, na atualidade, suma importância no que se refere ao tratamento antineoplásico (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016).

Resultados positivos com imunoterapias foram relatados em cânceres renais, de bexiga, pancreáticos, colorretal metastático (síndrome de Lynch), câncer gastroesofágico, entre outros (KALIKS, 2016). No câncer de pulmão, vem servindo como uma nova alternativa terapêutica, por vezes combinada à quimioterapia tradicional e/ou radioterapia.

OBJETIVO

O presente trabalho visa analisar a efetividade da imunoterapia na terapêutica do carcinoma de não pequenas células pulmonar.

Tendo em vista as terapias já amplamente utilizadas, como a radioterapia e a quimioterapia, de maneira conjunta ou individual, a imunoterapia tem crescido e se

destacado por sua maior efetividade (ZHU et al, 2017). Dessa forma, busca-se explorar e observar sua eficácia no tratamento dos tumores malignos de pulmão de não pequenas células como uma alternativa ascendente na terapêutica desse câncer, visando estratégias que proporcionem maiores benefícios e prognóstico aos pacientes.

RESULTADOS

O carcinoma pulmonar de não pequenas células

O câncer de pulmão é o mais comum dos tumores malignos, aumentando sua incidência em 2% ao ano. No Brasil, esse câncer foi responsável por 22.424 mortes em 2011, sendo altamente letal. A estimativa de novos casos é de 31.260 sendo desses, 18.740 homens e 12.530 mulheres, segundo o instituto nacional do câncer em 2018.

A neoplasia de pulmão surge a partir da mutação do DNA de uma célula epitelial. Essa mutação pode ocorrer pela interferência de fatores carcinógenos como asbesto, amianto, poluição do ar, tabagismo, entre outros (INCA, 2016). Embora atualmente o número de casos em pessoas não tabagistas tenha aumentado, o principal fator de risco para o câncer é o tabagismo, sendo responsável por 70% dos casos, devido à presença da nitrosamina e nicotina. As nitrosaminas alteram cascatas importantes do metabolismo celular como: AKT e MAPKs, o que estimula a proliferação celular. A nicotina, por sua vez, não é cancerígena atuando sozinha, porém altera proliferação celular, a angiogênese e apoptose celular, quando combinada com outros fatores de risco (TSURUTANI et al, 2005)

As neoplasias pulmonares são divididas em dois grandes grupos: carcinoma de pequenas células e carcinoma de não pequenas células (CNPC), esse subdividido em três grupos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células (VIEIRA; CRUZ, 2017). As respectivas incidências são: 34%, 55% e 11% (BALDOTTO, MASSON, 2016).

O carcinoma de células escamosas tem sua origem a partir da metaplasia de células normais do epitélio do pulmão. Essas células modificam sua morfologia em resposta às agressões sofridas por diversos fatores, como tabaco e processos infecciosos crônicos. Nesse tipo de carcinoma, há presença de células colunares com padrão escamoso, pérolas córneas, atingindo principalmente o brônquio central, invadindo os lobos pulmonares. O paciente apresenta tosse e hemoptise, o que favorece o diagnóstico e o tratamento precoce dessa patologia (RODENHUIS et al., 1987). O adenocarcinoma, por sua vez, é o mais comum dos cânceres de pulmão em pacientes não fumantes. Esse tem origem no bronquíolo e invade o espaço alveolar, dessa forma, pode atingir região periférica do pulmão, penetrando em vasos linfáticos e então se disseminando para linfonodos e pleura. Dessa forma, apresenta maior chance de metástase à distância. A histologia do adenocarcinoma nos permite classificá-lo como: acinar, papilar, broncoalveolar e mucinoso, sendo o broncoalveolar o de pior prognóstico. Os sintomas dessa patologia aparecem normalmente em fase tardia, o que prejudica o prognóstico e o tratamento (ZAMBONI, 2002). O carcinoma de grandes células é o mais raro, sendo caracterizado por células volumosas que possuem quantidade moderada de citoplasma e apresentam núcleos evidentes, atingindo qualquer área pulmonar (KUMAR, ABBAS, FAUSTO 2010). Esse é o tipo de pior prognóstico devido ao seu crescimento rápido (ROSKOSKI, 2016).

Mutações genéticas e o carcinoma pulmonar de não pequenas células

O tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células antigamente era realizado apenas com quimioterapia, radioterapia, ressecção cirúrgica, ou ambos. Com o desenvolvimento da biologia molecular descobriu-se a relação de mutações genéticas com o prognóstico do câncer. Atualmente, com a imunoterapia guiada para essas mutações, o

tratamento tornou-se mais específico e apresentou melhor efetividade, melhorando o prognóstico do paciente (BALDOTTO, MASSON, 2016).

As alterações genéticas responsáveis pela ativação de cascatas de sinalização intracelular, que induzem proliferação e invasão das células cancerígenas são chamadas de mutações drivers. Normalmente, esse tipo de mutação tem dependência biológica e caráter exclusivo, ou seja, normalmente a mutação é única (BALDOTTO, MASSON, 2016).

A primeira mutação identificada foi a do gene EGFR, uma glicoproteína da membrana plasmática, composta por quatro grupos: EGFR/her1; ErbB2/Neu/her2; ErbB3/her3 e ErbB4/her4. A alteração desse gene, modifica cascatas mediadas pelas proteínas efetoras AKT, MAPK e STAT que regulam a divisão celular, aumentando sua proliferação. A prevalência dessa mutação varia de 15% na população ocidental até 60% na população asiática, sendo as comuns a deleção do exon 19 e a inversão L858R do exon 21, o que garante a sensibilidade à drogas que inibem a porção tirosina quinase do gene. Durante o tratamento imunoterápico desses pacientes com a mutação do EGFR foram descobertos mecanismos de resistência, o mais comum é a substituição da metionina pela treonina na posição 790 (T790M), no exon 20. Para minimizar a resistência foi desenvolvido uma nova geração de drogas, cujo principal exemplo é o Osimertinib (BALDOTTO, MASSON 2016).

Outro gene que pode estar mutado em pacientes com câncer é o KRAS, esse codifica uma das proteínas que controlam as vias de sinalização do crescimento normal das células e da malignização celular (DOWNWARD, 2003); (ALBERTS et al, 2002; NAQUM, NAQUM, 2016). A mutação nesse protooncogene é observada em 30% a 35% dos adenocarcinomas pulmonares e está associada a um mau prognóstico.

A proteína BRAF em sua forma ativa envia sinais através da MEK para ativação da ERK, que por sua vez, ativa fatores de transcrição induzindo processos químicos como diferenciação, proliferação, crescimento celular e até apoptose.

Quando hiperativada, a BRAF pode induzir à formação de tumores mais agressivos e invasivos, indicando um pior prognóstico (KUMAR, ABBAS, FAUSTO 2010)

Alterações no gene ALK, como translocações, foram detectadas em aproximadamente 4% dos pacientes com adenocarcinoma pulmonar. A principal alteração foi a inversão do cromossomo 2, que aproxima a terminação 5' do gene EML4 da terminação 3' do gene ALK, resultando na fusão EML4-ALK. Essa mutação é frequentemente encontrada em pacientes jovens, não fumantes portadores de adenocarcinoma pulmonar. Esses pacientes possuem boa resposta ao tratamento com inibidores de tirosina quinase de ALK como o crizotinibe; porém alguns desenvolvem resistência devido à presença de mutações secundárias como L1196M e G1269A, devendo receber tratamento com os novos inibidores de ALK como ceritinib e alectinib (BALDOTTO, MASSON 2016).

A mutação de ROS-1, um receptor de tirosina quinase, estimula a carcinogênese em 1% a 2% dos pacientes com carcinoma pulmonar de não pequenas células, principalmente quando uma translocação ocorre com outros genes como o CD74. Essa alteração molecular é sensível ao crizotinibe pois é semelhante às alterações do gene ALK (BALDOTTO, MASSON 2016).

As mutações, terapias alvos desenvolvidas nos últimos anos e sua prevalência em pacientes com carcinoma pulmonar de não pequenas células que foram discutidas neste capítulo seguem demonstradas na tabela 1.

Tabela 1. Principais mutações drivers identificadas associadas a terapias- alvo

Eventos drivers	Terapia alvo possível	Prevalência em CPNPC
EGFR	Erlotinibe Gefitinibe Afatinibe	9-51%
ALK	Crizotinibe	4-6%
ROS1	Crizotinibe	1-2%
BRAF V600E	Vemurafenibe Dabrafenibe	2-3%
Amplificação MET, mutação Exon 14 MET	Crizotinibe	3-4%
RET	Cabozatinibe	1-2%
HER2	Trastuzumabe Afatinibe	1-2%

Fonte: Adaptado de www.nccn.org versão 4.2016 (1)

Mecanismos de Evasão Tumoral

O Sistema Imune possui um papel fundamental no controle e combate aos tumores. Sabe-se que o mecanismo de imunovigilância é regido tanto pela imunidade inata quanto adaptativa, envolvendo células NK, macrófagos, Linfócitos B e T.

Os tumores por sua vez, possuem diversos mecanismos que os permitem evadir o sistema imunológico e garantir sua progressão. Esses mecanismos incluem impedimentos na expressão de antígenos, mecanismos de resistência a apoptose e também a diminuição da responsividade de células T através de receptores inibitórios como o CTLA-4 (Antígeno 4 Associado ao Linfócito T) e o PD-1 (Proteína Programada 1 da Morte Celular) e seus ligantes (Langer, 2015).

CTLA-4 e PD-1 na Resposta Imune

Com a finalidade de regular a atividade do sistema imune e prevenir a autoimunidade, as vias de checkpoints imunes existem. Enquanto o CTLA-4 inibe o início da resposta linfocitária nos linfonodos, o PD-1 age em estágios mais avançados da resposta imune, principalmente nos tecidos periféricos. É a partir desse ponto que a Imunoterapia passa a se desenvolver, visto que tumores aproveitam-se dessas vias de inibição das células de defesa para se proliferarem (BUCHBINDER, 2016).

A ativação linfocitária ocorre através da apresentação de antígenos tumorais pelas Células Apresentadoras de Antígeno (APCs) via moléculas de MHC (Complexo Principal de Histocompatibilidade) de classe I e II. Porém, apenas esse sinal não é suficiente. É necessária uma coestimulação que ocorre através da ligação entre as moléculas B7-1 e B7-2 nas APC com a molécula CD28 nos linfócitos. O CTLA-4 e o PD-1 nesse caso, ao ligarem-se a essas moléculas que coestimulariam a resposta linfocitária, acabam por inibi-la, diminuindo a resposta imune ao tumor (BUCHBINDER, 2016).

A apresentação de um antígeno ao receptor de células T (TCR) por um complexo principal de histocompatibilidade em uma célula apresentadora de antígeno (APC), bem como a ligação de moléculas B7 em APCs com os receptores CD28 nas células T leva à ativação de CD4 e Células T CD8. O CTLA-4 também se liga a B7 e atua competitivamente com o CD28, mas de maneira inibitória. O CTLA4 se liga ao B7, libera sinais que revertem uma célula T ativada em uma célula T inibida. O CTLA4 é regulado apenas após a ativação das células T e é pouco detectável nas células T virgens. CTLA4 também reduz a produção de IL2; A expressão do receptor de IL2 e pode inibir diretamente os sinais de TCR [32]. Como resultado da ativação de CTLA4, ocorre tolerância periférica de células T específicas para antígeno. A expressão de CTLA4 é constitutiva em células T reguladoras (Tregs) e é induzida em células T CD4 e CD8. A expressão de CTLA-4 não se limita apenas aos linfócitos T, mas também é expressa em tumores de CPNPC em 51 a 87% dos casos.

O efeito anti-tumoral da inibição da CTLA4 é através da redução da inibição da ativação das células T CD28 / B7. Isso também resulta em Tregs reduzidos, levando a uma resposta imune acelerada a antígenos associados a tumores.

Mais especificamente, o receptor PD-1 é expresso em linfócitos CD4 e CD8, Tregs, linfócitos B e células NK. Os ligantes conhecidos de PD-1 incluem PD-L1 (ou CD274, B7-H1) e PD-L2 (CD 273, B7-DC). A ligação de PD-1 com PD-L1 ou PD-L2 leva à diminuição da produção de citocinas, redução da proliferação e da lise celular. Em muitos tumores, a PD-1 é regulada nos linfócitos infiltrantes tumorais (TILs), enquanto muitos tumores têm expressão aumentada de PD-L1. Propõe-se que, por meio desse mecanismo, os tumores possam induzir a anergia das células T e evitar o processamento de antígenos tumorais por APCs que levam ao reconhecimento.

Tratamento

O Câncer de Pulmão Não-Pequenas Células (NSCLC) era considerado pouco imunogênico, pois acreditava-se que os antígenos relacionados ao NSCLC não estimulavam eficientemente uma resposta imune antitumoral, paradigma o qual está sendo reavaliado a partir de novos estudos sobre imunoterapia. Além da cirurgia, radioterapia e quimioterapia, a imunoterapia surgiu nos últimos anos como um quarto pilar na abordagem terapêutica contra o câncer de pulmão. Ao aproveitar a resposta imune antitumoral nativa, essa abordagem é mais fisiológica para o tipo histológico de câncer de pulmão. Os inibidores dos checkpoints imunológicos estão demonstrando que a imunidade adaptativa pode ser aproveitada para o tratamento do câncer. No câncer avançado de pulmão de não pequenas células (NSCLC), as terapias com um anticorpo direcionado à morte celular programada-1 (anti-PD-1), por exemplo, demonstraram taxas de resposta de 17 a 21%, com algumas respostas notavelmente duráveis.

Os principais imunoterápicos envolvidos no tratamento do Câncer de Pulmão Não-Pequenas Células hoje, são: O ipilimumab, inibidor da CTLA-4, tem demonstrado ser eficaz no melanoma em estágio avançado e está sendo estudado atualmente em NSCLC e os antagonistas de PD-1 incluem anticorpos PD-L1 tais como pembrolizumab, nivolumab, lambrolizumab e pidilizumab.

Tanto o nivolumab quanto o pembrolizumab mostraram benefício significativo na sobrevida em alguns pacientes com melanoma avançado, NSCLC e carcinoma de células renais em estudos clínicos iniciais.

Nas últimas décadas, a quimioterapia tem sido amplamente utilizada como tratamento primário dos pacientes da Oncologia, tendo se tornado uma importante forma de terapia em decorrência de seus resultados e sendo objetivo de inúmeros e permanentes estudos. Mais recentemente, a Imunoterapia passou a promover alterações nos modelos de tratamento de cânceres do mundo e novos estudos estão permitindo análises que possibilitam uma maior abrangência de utilização e diferentes aproveitamentos para estes medicamentos. O Brasil, apesar das claras limitações tanto no acesso às drogas quanto na sua disponibilidade e estudos, tem acompanhado tais inovações.

A imunoterapia no tratamento de diferentes tipos de câncer, incluindo o câncer de pulmão não pequenas células, tem demonstrado cada vez mais seus benefícios ampliando assim suas áreas de atuação dentro da Oncologia. Estudos atuais evidenciam avanços através de testes e pesquisas com a abordagem de imunoterapia e tais resultados, efetivamente positivos, têm sido animadores em relação ao tratamento de diversos tipos de câncer. No entanto, é relevante considerar que a utilização da imunoterapia como forma de tratamento é ainda bastante inovadora mas que já permite considerar promissoras ampliações de aplicabilidade terapêutica. Mais recentemente, contamos com trabalhos científicos da imunoterapia, associada tanto a diversas drogas quanto da própria imunoterapia ligada ao câncer de pulmão não pequenas células, dentre os quais podemos destacar : o Impower-150 e o Checkmate-227.(ASCO,2018)

O Impower 150 é um estudo realizado abrangendo 1202 pacientes e que compara diversas drogas, incluindo a quimioterapia, usadas no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células em Estágio IV de histologia não escamosa, e seu uso associado a imunoterapia. O Impower 150 é um estudo de fase III, sendo que tal fase determina um estudo que compara novas drogas com o tratamento padrão para determinada doença. Este estudo utiliza 4 drogas: o atezolizumabe, um imunoterápico de anticorpo anti-PD-L1, a carboplatina, um antineoplásico, o paclitaxel, um inibidor mitótico, e o bevacizumabe, um tratamento biológico de câncer usado apenas em associação com quimioterapia no câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC), sendo um anticorpo monoclonal (ALMEIDA, 2018).

As drogas então foram combinadas em 3 esquemas. No Braço A, encontramos atezolizumabe com carboplatina e paclitaxel. No Braço B, foi utilizado a combinação das 4 drogas : atezolizumabe com carboplatina, paclitaxel e bevacizumabe. No Braço C, não foi utilizada a imunoterapia, usando apenas carboplatina, paclitaxel e bevacizumabe. Esse estudo demonstrou que a combinação do atezolizumabe associado à quimioterapia e bevacizumabe apresentou melhor resultado do que uma combinação sem a presença do mesmo. Demonstrou ainda, um total de redução de risco de morte em 22%, além de aumento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global. A modalidade terapêutica utilizando as quatro drogas combinadas, apontou bons resultados, independentemente da avaliação de PD-L1 ou de alterações de genes. Todavia, a magnitude do estudo ainda não foi divulgada, visto que o braço A está em fase de análise e seus dados ainda são imaturos. (BORGHAEI, 2018; ASCO 2018).

Já o estudo Checkmate-227, estudo de Fase III, avaliou a combinação da imunoterapia comparada à quimioterapia, porém os dados disponibilizados até agora são referentes apenas à primeira fase do estudo. O Checkmate-227 randomizou 1739 paciente com câncer de pulmão não pequenas células, de histologia escamosa e não escamosa e, pacientes com câncer de pulmão recorrente e os separou em dois grupos de acordo, com a expressão de PD-L1 menor que 1% ou maior e igual a esse valor. Desse ponto então, foram divididos em três grupos de tratamento: o primeiro com nivolumab, anticorpo PD1, com ipilimumab, inibidor de CTLA-4, o segundo com nivolumab como monoterapia e o terceiro com quimioterapia à base de platinas, de acordo com os tipos histológicos dos pacientes.

Este estudo apresentou benefícios na associação de imunoterapias, tendo uma melhora na sobrevida livre de progressão em 1 ano em 42,6% contra 13,2% da quimioterapia. Seus resultados foram consistentes em ambos os grupos de expressão de PD-L1. Por outro lado, foram evidenciados menores riscos de eventos adversos relacionados ao tratamento com a associação de imunoterápicos se comparado à quimioterapia. O Checkmate-227 foi o primeiro estudo a comprovar que a combinação de imunoterapias tem mais benefícios do que a quimioterapia no tratamento inicial de NSCLC. (HELLMANN et al, 2018)

Comparando quimioradioterapia e quimioradioterapia em associação com imunoterapia é possível aumentar a sobrevida em 2 anos. Pacientes que cursam com carcinoma pulmonar de não pequenas células com diagnóstico precoce se beneficiam muito da combinação com imunoterapia. Seus efeitos adversos são limitados a febre, calafrios, náusea e fadiga, entretanto toxicidade severas não foram observadas. Essa combinação também demonstrou capacidade de retardar a recorrência do carcinoma de não pequenas células e melhora da sobrevida nos pacientes, sendo que os benefícios são ainda mais significantes, porém não limitados aos pacientes no estágio primário (ALVAREZ et. al, 2015)

Sobre a combinação de imunoterapia associada à quimioterapia e radioterapia, a literatura atual não fornece evidência que sugira benefício de sobrevida em adicionar imunoterapia que não seja inibidora de receptor em comparação com radioterapia convencional em pacientes com carcinoma de não pequenas células localizados nos estágios de 1 a 3 (ZHU et. al, 2017)

Um dos principais ligantes de apoptose das células tumorais é o receptor PD-L1, constituindo um dos principais mecanismos de evasão tumoral (KYTHREOTOU ET. AL, 2018). A imunoterapia com Nivolumabe, cujo alvo é o receptor PD-L1, sendo combinada com quimioterapia mostrou um perfil aceitável de toxicidade e aumento atividade antitumoral em pacientes com carcinoma pulmonar de não pequenas células (KANDA ET. AL, 2016). E em pacientes que foram tratados com quimioterapia e Nivolumab houve conversão positiva da expressão de PD-L1 (ROSKOSKI, 2016). A radioterapia combinada com Nivolumab aumenta a sobrevida em mais de duas se comparado com a monoterapia de Nivolumab. Enquanto na terapia combinada durante 1 ano de acompanhamento quase 60% dos pacientes não tiveram progressão, na monoterapia esse número foi de 20%. Não houve diferença nos efeitos adversos. Em conclusão, na terapia combinada tem-se benefício na sobrevida geral e na sobrevida sem progressão, e sem aumento de toxicidades agudas nos pacientes com carcinoma de não pequenas células.

Em pacientes com tumores de não pequenas células inoperáveis, foi testado um tratamento com imunoterapia MER (metanol extraído de resíduo do bacilo Calmette-Guérin), coquetel de quimioterapia MACC e adição de radioterapia quando o tumor estava localizado. O MER endovenoso tem um efeito desfavorável ao sistema imune, sendo que até 24h após a terapia endovenosa de MER já é possível observar um decréscimo na linfoproliferação. Há também aumento transitório do número total de leucócitos no sangue periférico após essas 24h. Por esses motivos, o de tratamento foi descontinuado (ROBINSON ET. AL, 1985).

O uso de NHS-IL2 (que é um anticorpo específico para o DNA necrótico geneticamente fundido a IL-2 humana) ativa seletivamente os receptores de alta seletividade de IL-2. Em pacientes com carcinoma pulmonar de não pequenas células o uso de NHS-IL2 foi reportado efeitos adversos de fadiga, anorexia e rash. Há também aumento transitório de sub-população de leucócitos. Entretanto, foi possível observar aumento da sobrevida e controle de crescimento tumoral a longo prazo. A combinação do NHS-IL2 com radioterapia atingiu atividade sinérgica antitumoral em estudos pré-clínicos, o que corrobora com seu uso em pacientes com tumor pulmonar (HEUVEL et. al, 2015)

Em pacientes que foram submetidos à cirurgia de ressecção tumoral do carcinoma de não pequenas células a adoção de imunoterapia com IL-2 e LAK (lymphokine-activatedkiller) combinado com quimioterapia ou radioterapia mostrou aumento de até duas vezes a sobrevida (KIMURA et. al, 1997)

DISCUSSÃO

No Brasil, a imunoterapia tem também sido estudada, porém com inúmeras limitações uma vez que apenas os chamados hospitais de grande porte conseguem realizar trabalhos sobre esse novo tipo de tratamento, sendo que o acesso a essas drogas também se mostra como um relevante desafio.

Em julho deste ano, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso do Imunoterápico Pembrolizumabe associado à quimioterapia como primeira linha de tratamento de câncer de pulmão não pequena células, tendo sua decisão baseada nos dados do estudo Keynote-189, que testou essa associação com resultados muito positivos. Porém, até o momento, a agência não autorizou o uso de todos medicamentos imunoterápicos disponíveis atualmente, mostrando-se cautelosa ao analisar as vantagens de cada droga, além de seus efeitos adversos, que aparentam inicialmente ser menores que os da quimioterapia. No caso do uso em câncer de pulmão não pequenas células(NSCLC), contamos, até o momento, com a aprovação de 05 (cinco) imunoterápicos para o tratamento, incluindo Nivolumabe em 2016, Atezolumabe, em 2017, e Pembrolizumabe, neste ano (ESTADÃO,2018; BRASIL, 2018)

Considerando que imunoterapia não é utilizada no Sistema Único De Saúde(SUS), o qual regulamenta integralmente a ações na área da saúde pública em nosso País, contamos ainda com o acréscimo de mais um fator limitador à disponibilidade de acesso destas

drogas a muitos pacientes, visto que é uma terapia excessivamente cara em todo mundo e que no Brasil o custo do tratamento encontra-se próximo a 600 mil reais por ano. Desse modo, apenas pacientes que dispõem de serviços privados de assistência médica ou que possuam condições de financiar esse novo tratamento terão acesso a essas drogas. Todavia, em setembro deste ano, o Hospital de Amor em Barretos foi o primeiro a oferecer tratamento com imunoterapia pelo SUS, com a utilização de Pembrolizumabe que foi aprovada para câncer de pulmão e para melanoma em estágios avançados, permitindo que o início desta terapêutica pelo SUS represente um efetivo avanço para os pacientes que podem se beneficiar desta terapêutica de tratamento, mas que deverá permanecer por um longo tempo com seu uso limitado em decorrência de seus altos custos financeiros (R7, 2018)

CONCLUSÃO

A neoplasia de pulmão, em especial o Carcinoma Não-Pequenas Células possui uma prevalência ímpar em meio a população e consiste em um desafio constante para o tratamento. A imunoterapia surgiu e cresce cada vez mais com o objetivo de ser uma nova e eficiente alternativa para o tratamento da neoplasia utilizando-se do Sistema Imunológico. Apesar das dificuldades, essa nova alternativa mostra-se muito promissora e conhecer as bases imunológicas pelas quais os medicamentos atuam e quais os benefícios e possíveis riscos associados são de primordial importância para que a Imunoterapia possa desenvolver-se não só como tratamento para o câncer de pulmão, mas também para inúmeras outras neoplasias que afetam a população.

REFERÊNCIAS

- ALBERTS, B. et al. Cell junctions, cell adhesion, and the extracellular matrix. Molecular Biology of the Cell. 4th edition (2002).
- ALMEIDA, D.V.P . Novas perspectivas no algoritmo do tratamento do câncer de pulmão. Maio 2018 <https://mocbrasil.com/blog/noticias/novas-perspectivas-no-algoritmo-do-tratamento-do-cancer-de-pulmao/>
- American Cancer Society - ACS: What is Cancer Immunotherapy? Acessado em 17/10/2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/what-is-immunotherapy.html>
- ASCO 2018, European Society of medical oncology. First-line Atezolizumab improves survival in advanced NSCLC <https://www.esmo.org/Oncology-News/ASCO-2018-First-Line-Atezolizumab-Improves-Survival-in-Advanced-NSCLC>
- BALDOTTO, C.; MASSON, P. Mutações drivers em câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC). Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do
- BORGHAEI H., International association for the Study of Lung Cancer Journal. Feb 2018 https://www.iaslc.org/sites/default/files/wysiwyg-assets/ilcn_dom_v3n1_final.pdf
- Brasil - Portal ANVISA noticias, Produto biológico novo para tratamento de câncer é aprovado pela Anvisa 2016 http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/produto-biologico-novo-para-tratamento-de-cancer-e-aprovado-pela-anvisa/219201/pop_up?inheritRedirect=false
- BUCHBINDER E.I., American Journal of Clinical Oncology. 39(1):98-106, FEB 2016 <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26558876>
- CANCER STATISTICS CENTER: cancer facts and figures. Accessed 16/10/18, at <https://www.asco.org/>

DOWNWARD, J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, v.3, n.1, p.11-22, 2003.

<http://www.nature.com/nrc/journal/v3/n1/abs/nrc969.html> doi:10.1038/nrc969

Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, v. 100, n. 1, p.1-6, jan. 2016.

HELLMANN MD et al, Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2093-2104. doi: 10.1056/NEJMoal801946. Epub 2018 Apr 16.

Instituto Nacional do Câncer - INCA: O que é câncer? Acessado 16/10/18. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322

Instituto Nacional do Câncer - INCA: Tipos de câncer: Pulmão. Acessado em 16/10/18. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao>

Jornal Estadão. Uso de imunoterapia contra o câncer avança, apesar de custos e limitações Junho 2018 <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,uso-de-imunoterapia-contra-o-cancer-avanca-apesar-de-custos-e-limitacoes,70002353042>

Kaliks RA. Avanços em oncologia para o não oncologista. *Einstein*;14(2):294-9. 2016

KNUSTI, R. E et al. Estimativa dos custos da assistência do câncer de pulmão avançado em hospital público de referência. *Revista de Saúde Pública*, 2017. P. 51-53.

Disponível em: http://www.rsp.fsp.usp.br/wp-content/uploads/articles_xml/0034-8910-rsp-S1518-878_72017051006665/0034-8910-rsp-S1518-87872017051006665-pt.x83745.pdf

KUMAR V.; ABBAS A.K.; FAUSTO N.R.C.: *Patologia - Bases patológicas das doenças*. 9 ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2010.

LANGER, CJ, *American Journal of Clinical Oncology*. 38(4):422-430, AUG 2015 <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=24685885>

NAOUM, P.C.; NAOUM, F.A. *Biologia medica do cancer humano [livro eletrônico] / SÃO Jose do Rio Preto, SP: Vitrine Literaria Editora, 2016. 4 Mb ; PDF Naoum P.C.*

Interfaces celular, molecular, imunologica e terapeutica do cancer. Laes & Haes, v. 213, p.74-96, 2015. <http://www.laes-haes.com.br/index.php?edicao2036111112>

NATIONAL CANCER INSTITUTE: Cancer prevalence and costs of care projections 2020; Accessed 16/10/18, at <https://costprojections.cancer.gov/expenditures.html>

ONCOLOGIA BRASIL, Atualização no tratamento do cancer de pulmão: especialista destaca mudanças, 2018 [https://www.oncologiabrasil.com.br/atualizacao-no-tratamento-do-cancer-de-pulmao-especialista-destaca-mudancas-na-pratica-clinica./](https://www.oncologiabrasil.com.br/atualizacao-no-tratamento-do-cancer-de-pulmao-especialista-destaca-mudancas-na-pratica-clinica/)

Página R7 portal de noticias. Hospital de Barretos é 1º a oferecer imunoterapia para câncer pelo SUS Set 2018 <https://noticias.r7.com/saude/hospital-de-barretos-e-1-a-oferecer-imunoterapia-para-cancer-pelo-sus-21092018>

RODENHUIS, S et al. Mutational activation of the K-ras oncogene. A possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung. *The New England journal of medicine*. v.317, n.15, p.929-35, 1987. <

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199008303230902#t=article>> DOI: 10.1056/NEJM19900830323090

ROSKOSKI, R. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in the treatment of ALK-driven lung cancers. *Pharmacological Research*, v.117, p. 343-356, 2016.

TSURUTANI, J et al. Tobacco components stimulate Akt-dependent proliferation and NFκB-dependent survival in lung cancer cells. *Carcinogenesis*, v. 26, n. 7, p. 1182-1195, 2005. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790591>> DOI:10.1093/carcin/bgi072

VIEIRA, V.S; CRUZ, V.S.P CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS. Enciclopédia Biosfera, Goiás, v. 100, n. 1, p.1-21, out. 2017.

ZAMBONI, M. Epidemiologia do câncer do pulmão. Jornal de Pneumologia , v.28, n.1, p.41-47, 2002.

ZHU J ET AL. Immunotherapy (excluding checkpoint inhibitors) for stage I to III non-small cell lung cancer treated with surgery or radiotherapy with curative intent. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD011300.