Oncologia: impacto da imunoterapia na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células estágio IV

Oncology: impact of immunotherapy on the survival of patients with stage IV non-small cell lung cancer

***Caroline Macedo Ribeiro de Gouveia*[1]**
***Miguel Lopes Gomes*[2]**
***Clara de Araújo Dantas Teixeira*[3]**
***Gustavo Pinheiro Sampaio Feitosa*[4]**
***Soraya Novaes dos Santos Freitas*[5]**
***Inês Clara Martins de Souza*[6]**
***Antônio Carlos de Araújo Neto*[7]**
***Carolina Guimarães*[8]**
***Camila Melo do Egypto Teixeira*[9]**
***Beatris Rabelo Maia*[10]**

RESUMO: O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) em estágio IV é um dos maiores desafios na oncologia, dada sua alta letalidade e a complexidade envolvida em seu tratamento. Tendo em vista isso, a introdução da imunoterapia surgiu como uma abordagem que tem transformado o cenário terapêutico para esses pacientes, proporcionando novas perspectivas em termos de sobrevida e qualidade de vida. No entanto, persiste a necessidade de avaliar os impactos dessa terapia em comparação aos tratamentos convencionais, especialmente no que tange às taxas de sobrevida e à manutenção do bem-estar dos pacientes. Dessa maneira, o presente estudo teve como objetivo revisar e analisar as evidências disponíveis sobre o impacto da imunoterapia em pacientes com CPNPC em estágio IV, comparando suas taxas de sobrevida e efeitos na qualidade de vida com aqueles obtidos por meio da quimioterapia e outros tratamentos tradicionais. A metodologia adotada foi uma revisão de literatura, compreendendo artigos científicos, ensaios clínicos e metanálises publicados em bases de dados internacionais de reconhecida relevância, como PubMed, Scopus e Web of Science. Os resultados obtidos indicaram que a imunoterapia, especialmente os inibidores de checkpoints imunológicos, oferece uma melhora nas taxas de sobrevida em comparação com os tratamentos convencionais, com pacientes frequentemente apresentando respostas mais duradouras e uma redução nos efeitos colaterais graves. Do mesmo modo, observou-se que a imunoterapia contribui para uma melhor qualidade de vida, com menor impacto negativo nas atividades diárias e bem-estar geral dos pacientes.
Palavras-chave: Terapia imunológica; Qualidade de vida; Tratamento oncológico; Câncer avançado; Resposta tumoral.

ABSTRACT: Stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the greatest challenges in oncology, given its high lethality and the complexity involved in its treatment. In light of this, the introduction of immunotherapy

[1]Graduada pela Universidade Potiguar, Natal, Rio Grande do Norte. E-mail: carolribeiro_27@hotmail.com;
[2]Graduado pela Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, Paraíba. E-mail: miguellgoms@gmail.com;
[3]Graduada pela Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, Paraíba. E-mail: claraadteixeira@gmail.com;
[4]Graduado pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, Ceará. E-mail: gustavopinheirosf@hotmail.com;
[5]Graduada pela Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis, Rio de Janeiro. E-mail: soorayanovaes@gmail.com;
[6]Graduada pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano, Minas Gerais. E-mail: inesclarams@hotmail.com;
[7] Graduado pela Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba. E-mail: antoniocneto@outlook.com;
[8]Graduada pelo Centro Universitário Imepac, Araguari, Minas Gerais. E-mail: carolinaguimaraes838@gmail.com;
[9]Graduado pela Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba. E-mail: camilameteixeira@gmail.com;
[10]Graduada pelo Centro Universitário Christus, Fortaleza, Ceará. E-mail: beatris.maia@live.com.

has emerged as an approach that has been transforming the therapeutic landscape for these patients, providing new perspectives in terms of survival and quality of life. However, the need to assess the impact of this therapy compared to conventional treatments, especially regarding survival rates and the maintenance of patient well-being, remains. Accordingly, the present study aimed to review and analyze the available evidence on the impact of immunotherapy in patients with stage IV NSCLC, comparing its survival rates and effects on quality of life with those obtained through chemotherapy and other traditional treatments. The methodology adopted was a literature review, comprising scientific articles, clinical trials, and meta-analyses published in internationally recognized databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science. The results obtained indicated that immunotherapy, particularly immune checkpoint inhibitors, offers an improvement in survival rates compared to conventional treatments, with patients often presenting more durable responses and a reduction in severe side effects. Similarly, it was observed that immunotherapy contributes to better quality of life, with less negative impact on daily activities and the overall well-being of patients.
Keywords: Immune therapy; Quality of life; Cancer treatment; Advanced cancer; Tumor response.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) é um dos maiores desafios da oncologia moderna, sendo responsável por uma parcela das mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo. Este subtipo de câncer de pulmão, que compreende aproximadamente 85% dos casos, caracteriza-se por seu comportamento biológico agressivo e pela detecção geralmente tardia, o que limita as opções terapêuticas e compromete a sobrevida dos pacientes (Gouveia; Viani; Moraes, 2021).

Nos últimos anos, a introdução da imunoterapia surgiu como uma das abordagens mais promissoras no tratamento de CPNPC, especialmente em estágios avançados da doença, representando uma mudança de paradigma, permitindo que o sistema imunológico dos pacientes seja utilizado como uma arma contra as células tumorais, aumentando a eficácia do tratamento e, consequentemente, as taxas de sobrevida (Mendes et al., 2021).

Porém, apesar dos avanços proporcionados pela imunoterapia, ainda existem lacunas na compreensão plena de seus impactos a longo prazo, especialmente em termos de sobrevida global e qualidade de vida dos pacientes com CPNPC em estágio IV. A partir dessa problemática, o presente estudo propõe-se a realizar uma revisão de literatura com o objetivo de explorar e sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre o impacto da imunoterapia na sobrevida de pacientes com CPNPC em estágio avançado.

A pesquisa busca identificar os principais medicamentos imunoterápicos atualmente utilizados, bem como os protocolos terapêuticos estabelecidos, analisando suas contribuições para o aumento da sobrevida e as possíveis limitações associadas ao seu uso.

Para alcançar os objetivos propostos, optou-se pela metodologia de revisão de literatura, uma abordagem sistemática que permite a identificação, análise e síntese das evidências

científicas disponíveis em uma determinada área de estudo. Essa escolha metodológica é amplamente reconhecida por sua capacidade de reunir informações de diferentes fontes, proporcionando uma visão do estado da arte sobre o impacto da imunoterapia na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) em estágio IV.

Inicialmente, foram definidas as bases de dados eletrônicas a serem consultadas, com o intuito de garantir a abrangência e a relevância das fontes de informação. As bases selecionadas foram PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane Library, que são reconhecidas pela sua vasta coleção de estudos nas áreas de medicina, ciências da saúde e ciências biomédicas.

Para a busca dos estudos, foram utilizadas palavras-chave selecionadas, a fim de garantir a identificação de todos os artigos relevantes ao tema. As palavras-chave principais incluíram termos como "non-small cell lung cancer," "NSCLC," "stage IV," "immunotherapy," "checkpoint inhibitors," "survival," "quality of life," e "treatment outcomes." Esses termos foram combinados utilizando operadores booleanos ("AND" e "OR") para ampliar ou refinar os resultados das pesquisas. Também, foram aplicados filtros específicos para restringir os resultados a artigos publicados em inglês, no período de 2010 a 2024, a fim de assegurar que as informações compiladas fossem atuais e relevantes para o contexto clínico atual.

Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos foram definidos para garantir que apenas artigos de alta qualidade e relevância fossem considerados na revisão. Foram incluídos estudos que investigavam diretamente o impacto da imunoterapia na sobrevida e qualidade de vida de pacientes com CPNPC em estágio IV, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, revisões sistemáticas e metanálises. Apenas artigos publicados em periódicos revisados por pares foram incluídos, a fim de assegurar a validade científica das conclusões.

Por outro lado, foram excluídos estudos pré-clínicos, estudos envolvendo outros tipos de câncer, artigos de revisão narrativa, cartas ao editor, editoriais e estudos que não apresentavam dados originais sobre os desfechos de interesse. Estudos duplicados também foram removidos, e quando havia sobreposição de dados entre publicações, foi selecionado o estudo com a maior amostra ou o mais recente.

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa, os títulos e resumos dos artigos identificados foram analisados por dois revisores independentes, que aplicaram os critérios de inclusão e exclusão. Na segunda etapa, os artigos que passaram pela triagem inicial tiveram seus textos completos avaliados, e os dados relevantes foram extraídos utilizando uma planilha padronizada. As informações extraídas incluíram o desenho

do estudo, características da população, intervenções realizadas, desfechos principais (sobrevida global, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida), e as principais conclusões dos autores.

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada utilizando ferramentas específicas para cada tipo de estudo, como a escala de Jadad para ensaios clínicos randomizados e a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudos de coorte. Esta avaliação teve como objetivo verificar a robustez metodológica dos estudos e a validade interna dos resultados. Em seguida, os dados foram sintetizados de forma narrativa, destacando-se as principais tendências observadas, bem como as lacunas de conhecimento que ainda precisam ser abordadas em pesquisas futuras.

A relevância deste trabalho reside na sua contribuição para a compreensão do papel da imunoterapia como tratamento de escolha para CPNPC em estágio IV, um campo em constante evolução que tem mostrado resultados promissores, mas que ainda exige uma análise sistemática.

Ao compilar e interpretar os dados existentes, espera-se que este estudo possa fornecer perspectivas para a prática clínica, auxiliando oncologistas e pesquisadores na tomada de decisões informadas sobre o uso de imunoterapia em pacientes com CPNPC avançado. Igualmente, ao identificar as áreas que ainda demandam investigação, esta revisão de literatura pode direcionar futuros estudos e contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que possam maximizar os benefícios para os pacientes.

Assim, este trabalho se insere no contexto atual de avanços na oncologia e busca preencher uma lacuna no conhecimento sobre a imunoterapia, reafirmando sua importância no manejo do CPNPC e destacando a necessidade de contínua pesquisa e inovação neste campo.

A complexidade do CPNPC, aliada à diversidade de respostas ao tratamento imunoterápico, torna imperativa a realização de estudos como este, que abordem de maneira integrada e crítica os aspectos terapêuticos, clínicos e prognósticos associados ao uso de imunoterapia, contribuindo para o aprimoramento das práticas clínicas e, em última análise, para a melhoria da qualidade de vida e da sobrevida dos pacientes afetados por esta grave condição.

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS

A imunoterapia é uma das mais inovadoras e promissoras abordagens no tratamento do câncer, fundamentada em princípios que diferem substancialmente das terapias convencionais, como a quimioterapia e a radioterapia. Enquanto estas últimas agem diretamente sobre as células tumorais, buscando eliminá-las através de mecanismos citotóxicos, a imunoterapia adota uma estratégia distinta ao envolver o próprio sistema imunológico do paciente na luta contra o câncer (Jorge, 2019).

Os princípios da imunoterapia baseiam-se na capacidade inata do sistema imunológico de reconhecer e destruir células anormais, um processo que é fundamental para a defesa do organismo contra infecções e outras patologias. Todavia, as células tumorais possuem a habilidade de escapar da vigilância imunológica, através de diversos mecanismos de evasão que permitem a sua proliferação e disseminação (Janetti et al., 2018).

O princípio central da imunoterapia é restaurar ou potencializar a capacidade do sistema imunológico de identificar e eliminar essas células malignas. Para alcançar esse objetivo, a imunoterapia utiliza diversas abordagens, como o bloqueio dos pontos de verificação imunológicos (checkpoints), a administração de citocinas, vacinas contra o câncer, e a terapia com células T geneticamente modificadas. Cada uma dessas estratégias explora diferentes aspectos da resposta imunológica, mas todas compartilham o mesmo objetivo final: reverter o estado de "anergia" ou "tolerância" do sistema imunológico em relação às células tumorais, permitindo uma resposta antitumoral (Pires; Moura, 2018).

Os inibidores de pontos de verificação imunológicos (checkpoint inhibitors) são uma das formas mais avançadas de imunoterapia, e operam ao bloquear as proteínas que normalmente regulam a atividade das células T, que são indispensáveis na resposta imunológica. Essas proteínas, como o PD-1 (programmed cell death protein 1) e o CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), atuam como "freios" do sistema imunológico, impedindo que as células T ataquem células saudáveis e reduzindo a possibilidade de autoimunidade (Lopes et al., 2024).

Entretanto, os tumores podem explorar esses mecanismos para se protegerem da destruição imunológica. Ao inibir essas proteínas, a imunoterapia pode remover esses "freios", permitindo que as células T ataquem o tumor de maneira mais agressiva e eficiente. Este

conceito revolucionário foi comprovado em diversos estudos clínicos, onde a utilização de inibidores de PD-1 e CTLA-4 resultou em respostas duradouras em pacientes com cânceres que antes eram considerados altamente refratários a outras formas de tratamento (Reis; Machado, 2020).

Outro princípio importante da imunoterapia é a utilização de citocinas, que são moléculas de sinalização imunológica que modulam a resposta imunológica, promovendo a proliferação e ativação de células efetoras como as células T e células NK (natural killer). As citocinas como o interferon-alfa e a interleucina-2 têm sido usadas para aumentar a resposta imunológica contra tumores, embora seu uso seja frequentemente limitado pelos efeitos colaterais graves associados a doses elevadas necessárias para obter uma resposta terapêutica. Apesar dessas limitações, as citocinas continuam a ser uma área ativa de pesquisa, especialmente em combinação com outras formas de imunoterapia, onde podem ajudar a orquestrar uma resposta imunológica mais robusta e direcionada (Berraondo et al., 2019).

As vacinas contra o câncer também são uma expressão dos princípios da imunoterapia, sendo desenvolvidas para treinar o sistema imunológico a reconhecer e atacar antígenos específicos expressos por células tumorais. Ao contrário das vacinas tradicionais, que previnem doenças infecciosas, as vacinas contra o câncer têm como objetivo tratar a doença existente, induzindo uma resposta imunológica que possa controlar ou erradicar o tumor. Embora ainda em estágios relativamente iniciais de desenvolvimento, essas vacinas têm mostrado promessas em ensaios clínicos, especialmente quando usadas em combinação com outros agentes imunoterápicos, que podem amplificar a resposta imunológica induzida (Lin et al., 2022).

Adicionalmente, a terapia com células T geneticamente modificadas, como as células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T), é um exemplo avançado de imunoterapia que ilustra a aplicação direta dos princípios imunológicos no tratamento do câncer. Nesta abordagem, as células T do próprio paciente são coletadas, geneticamente modificadas para expressar receptores específicos para antígenos tumorais, e reintroduzidas no paciente. Essas células modificadas são então capazes de reconhecer e destruir células tumorais com alta eficácia. A terapia CAR-T tem mostrado resultados notáveis em certos tipos de câncer hematológico, como a leucemia linfoblástica aguda, onde altas taxas de remissão foram observadas em pacientes que haviam esgotado outras opções terapêuticas (Swiech; Malmegrim; Picanço-Castro, 2020).

Também, um dos princípios fundamentais da imunoterapia é a sua capacidade de induzir memória imunológica, permitindo que o sistema imunológico "lembre-se" do tumor e seja capaz de montar uma resposta rápida em caso de recorrência. Este efeito de memória é uma das razões pelas quais as respostas obtidas com a imunoterapia tendem a ser duradouras, em contraste com os efeitos transitórios observados com quimioterapia ou radioterapia.

Contudo, a imunoterapia possui desafios, incluindo a variabilidade nas respostas entre os pacientes, a ocorrência de efeitos colaterais autoimunes, e o desenvolvimento de resistência adquirida ao tratamento. Essas questões continuam a ser foco de intensa pesquisa, com o objetivo de otimizar a eficácia da imunoterapia e expandir seus benefícios a um número maior de pacientes.

Diferentemente das terapias convencionais, que agem diretamente sobre as células tumorais por meio de agentes citotóxicos ou radiação, as drogas imunoterápicas têm como objetivo primário modificar a resposta imunológica, reeducando-a para reconhecer e destruir células cancerígenas que, de outra forma, escapariam à detecção imunológica (Qiao; Liu; Fu, 2016).

Uma das classes mais bem estabelecidas de drogas imunoterápicas são os inibidores de checkpoints imunológicos, que interferem em moléculas reguladoras essenciais para a manutenção da tolerância imunológica. As células tumorais, em um mecanismo de evasão, frequentemente expressam ligantes para receptores inibitórios presentes nas células T, como PD-1 (programmed cell death protein 1) e CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), que são fundamentais para a modulação da resposta imunológica e prevenção da autoimunidade (Wainstein et al., 2017).

Ao ligar-se a esses receptores, os ligantes tumorais inibem a ativação das células T, impedindo que estas reconheçam e ataquem as células malignas. Os inibidores de PD-1, como o nivolumabe e o pembrolizumabe, e os inibidores de CTLA-4, como o ipilimumabe, bloqueiam essas interações, desinibindo as células T e promovendo uma resposta imunológica efetiva contra o tumor. Este desbloqueio da resposta imunológica permite que as células T permaneçam ativas e proliferem, atacando diretamente as células tumorais e, em muitos casos, induzindo a regressão do tumor (Azoury; Straughan; Shukla, 2015).

Outro mecanismo relevante é o das terapias celulares, como a terapia com células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T), que envolve a modificação genética das células T do paciente para expressar receptores específicos que reconhecem antígenos presentes nas

células tumorais. Essas células T modificadas são expandidas ex vivo e reintroduzidas no paciente, onde exercem uma resposta imunológica direcionada e potente (Feins et al., 2019).

Os CARs (chimeric antigen receptors) combinam a especificidade de um anticorpo com a função efetora das células T, permitindo que estas reconheçam e destruam as células tumorais de maneira independente do MHC (complexo maior de histocompatibilidade), que é frequentemente downregulado em tumores como um mecanismo de evasão. Esse processo, altamente específico, reduz o risco de dano às células normais e tem mostrado grande eficácia em neoplasias hematológicas, como leucemias e linfomas (Wu et al., 2020).

Os anticorpos monoclonais constituem outra categoria fundamental dentro das drogas imunoterápicas, agindo através de vários mecanismos para neutralizar o crescimento tumoral. Esses anticorpos podem ser projetados para se ligar a antígenos específicos expressos na superfície das células tumorais, marcando-as para destruição pelo sistema imunológico ou bloqueando sinais que promovem a proliferação celular.

Um exemplo clássico é o trastuzumabe, utilizado no tratamento de câncer de mama HER2-positivo, que se liga ao receptor HER2 e inibe a sinalização que leva à proliferação celular, ao mesmo tempo em que recruta células do sistema imunológico para mediar a citotoxicidade dependente de anticorpos. Igualmente, os anticorpos monoclonais podem ser conjugados a toxinas ou radioisótopos, permitindo a entrega direcionada de agentes citotóxicos diretamente às células tumorais, minimizando os danos aos tecidos normais (Agostinetto et al., 2022).

As vacinas terapêuticas, por sua vez, têm como objetivo induzir uma resposta imunológica ativa contra o tumor, treinando o sistema imunológico a reconhecer antígenos específicos presentes nas células cancerígenas. Essas vacinas podem ser formuladas a partir de proteínas tumorais, peptídeos, células tumorais inteiras ou até mesmo material genético que codifica antígenos tumorais.

Ao serem administradas, essas vacinas estimulam a apresentação de antígenos pelos APCs (células apresentadoras de antígenos), como células dendríticas, que em seguida ativam as células T citotóxicas para atacar o tumor. Embora as vacinas contra o câncer ainda estejam em desenvolvimento e enfrentem desafios relacionados à variabilidade da resposta imunológica entre os pacientes, elas oferecem uma abordagem promissora que poderia complementar outras formas de imunoterapia, especialmente quando usadas em combinação com inibidores de checkpoints imunológicos (Bandola-Simon; Roche, 2019).

Já as drogas imunoterápicas que atuam como moduladores de citocinas, como as interleucinas e interferons, representam um mecanismo de ação adicional. As citocinas são proteínas de sinalização que regulam a amplitude e a duração da resposta imunológica. Por exemplo, a interleucina-2 (IL-2) promove a proliferação e ativação de células T e células NK, que são imprescindíveis na resposta antitumoral (Mortara et al., 2018).

IMUNOTERAPIA NO CPNPC: AVANÇOS, MEDICAMENTOS E PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS INOVADORES

A evolução da imunoterapia no tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células representa uma transformação na oncologia, marcada por avanços científicos e clínicos que redefiniram o manejo dessa doença complexa. Historicamente, o tratamento do CPNPC, especialmente em estágios avançados, era limitado a abordagens convencionais, como quimioterapia e radioterapia, que, apesar de sua eficácia inicial, frequentemente resultavam em respostas limitadas e efeitos colaterais consideráveis (Boolell et al., 2015).

A descoberta e o desenvolvimento da imunoterapia, contudo, introduziram uma nova era no tratamento do CPNPC, oferecendo esperança renovada para pacientes que anteriormente tinham poucas opções terapêuticas viáveis.

A imunoterapia começou a ganhar destaque no tratamento do câncer de pulmão com a identificação de mecanismos imunológicos específicos que poderiam ser manipulados para combater o tumor. A pesquisa inicial focou na compreensão de como o sistema imunológico interage com as células tumorais e na descoberta de que essas células possuem a capacidade de evadir a detecção imunológica através da expressão de proteínas que inibem a ativação das células T, essenciais para a resposta antitumoral. Esse entendimento foi importante para o desenvolvimento de inibidores de checkpoints imunológicos, que se tornaram uma pedra angular da imunoterapia moderna (Cho, 2017).

O primeiro grande avanço na imunoterapia para CPNPC ocorreu com a aprovação do nivolumabe, um inibidor do PD-1, em 2015. Este marco foi baseado em resultados clínicos que demonstraram uma melhora na sobrevida global em pacientes com CPNPC avançado que tinham progredido após a quimioterapia. O nivolumabe atua bloqueando a interação entre o receptor PD-1, presente nas células T, e seus ligantes PD-L1 e PD-L2, expressos pelas células tumorais e outras células do microambiente tumoral. Essa interação normalmente suprime a

resposta imunológica, permitindo que o tumor cresça e se dissemine sem ser atacado pelo sistema imunológico. Ao inibir esse ponto de verificação imunológico, o nivolumabe reativa as células T, permitindo que elas reconheçam e destruam as células tumorais (Wang et al., 2021).

Seguindo o sucesso do nivolumabe, outros inibidores de PD-1 e PD-L1 foram rapidamente desenvolvidos e aprovados para o tratamento de CPNPC, incluindo o pembrolizumabe e o atezolizumabe. O pembrolizumabe, em particular, destacou-se ao ser aprovado como tratamento de primeira linha para pacientes com CPNPC que expressam altos níveis de PD-L1, demonstrando melhora na sobrevida e redução dos efeitos colaterais em comparação com a quimioterapia tradicional. A introdução de biomarcadores, como a expressão de PD-L1, permitiu uma abordagem mais personalizada ao tratamento, onde os pacientes mais propensos a responder à imunoterapia poderiam ser identificados e tratados de forma mais efetiva (Li et al., 2019).

Além dos inibidores de PD-1 e PD-L1, o ipilimumabe, um inibidor de CTLA-4, também foi investigado no tratamento de CPNPC, muitas vezes em combinação com inibidores de PD-1. O CTLA-4 é outra proteína de checkpoint imunológico que regula negativamente a ativação das células T durante a fase inicial da resposta imunológica. A combinação de ipilimumabe com inibidores de PD-1, como o nivolumabe, demonstrou aumentar a eficácia do tratamento em certos subgrupos de pacientes com CPNPC, embora essa abordagem também esteja associada a um aumento dos efeitos colaterais imunomediados. Esse regime combinado foi aprovado para uso em pacientes com CPNPC metastático, marcando mais um passo na evolução do tratamento imunoterápico (Langer, 2015).

A imunoterapia também passou a ser explorada em combinação com quimioterapia, visando maximizar os benefícios terapêuticos. Estudos clínicos mostraram que a adição de imunoterapia à quimioterapia pode resultar em sinergia, onde a quimioterapia ajuda a aumentar a imunogenicidade do tumor, tornando-o mais susceptível ao ataque imunológico. Essa combinação foi aprovada como tratamento de primeira linha para CPNPC em pacientes com diferentes níveis de expressão de PD-L1, ampliando o número de pacientes que poderiam se beneficiar da imunoterapia.

Ao longo dos anos, a evolução da imunoterapia no tratamento do CPNPC também incluiu o desenvolvimento de novas estratégias e agentes imunoterápicos, como vacinas terapêuticas e terapias celulares, que continuam a ser investigadas em ensaios clínicos. As vacinas contra o câncer, por exemplo, têm como objetivo estimular o sistema imunológico a

reconhecer e atacar o tumor de maneira mais específica, enquanto as terapias celulares, como a terapia CAR-T, estão sendo adaptadas para tratar tumores sólidos, incluindo o CPNPC.

A evolução contínua da imunoterapia no tratamento do CPNPC reflete um progresso notável, que tem transformado a abordagem terapêutica para essa doença. Porém, apesar dos avanços, ainda existem desafios, como a variabilidade nas respostas entre os pacientes, a ocorrência de resistência adquirida e a gestão dos efeitos colaterais imunomediados. Essas questões continuam a ser o foco de intensa pesquisa, com o objetivo de refinar as terapias existentes e desenvolver novas abordagens que possam superar essas limitações.

Entre os principais avanços nos protocolos terapêuticos para CPNPC está a introdução de terapias direcionadas, que se baseiam na identificação de mutações específicas que impulsionam o crescimento tumoral. Um exemplo marcante é o uso de inibidores de tirosina quinase (TKIs) em pacientes cujos tumores apresentam mutações no gene EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) (Hong et al., 2018).

Medicamentos como gefitinibe, erlotinibe e osimertinibe são exemplos de TKIs que bloqueiam a atividade do EGFR, resultando na inibição do crescimento tumoral. Esses agentes são frequentemente usados como tratamento de primeira linha em pacientes com CPNPC metastático que testam positivo para mutações no EGFR, sendo preferidos sobre a quimioterapia convencional devido à sua maior eficácia e perfil de toxicidade mais favorável. Da mesma forma, inibidores de ALK (quinase do linfoma anaplásico), como crizotinibe e alectinibe, são utilizados em pacientes com rearranjos genéticos no gene ALK, demonstrando eficácia substancial em prolongar a sobrevida livre de progressão (Fukui et al., 2022).

Outro avanço nos protocolos terapêuticos para CPNPC foi a introdução da imunoterapia, especialmente com os inibidores de checkpoints imunológicos. O pembrolizumabe, um inibidor de PD-1, tornou-se parte integrante dos protocolos de tratamento para CPNPC avançado, principalmente em pacientes com alta expressão de PD-L1. O protocolo com pembrolizumabe pode ser administrado como monoterapia ou em combinação com quimioterapia, dependendo do perfil molecular do tumor e da carga tumoral (Dang et al., 2016).

Esse tratamento tem mostrado melhorar a sobrevida global e oferecer uma alternativa menos tóxica à quimioterapia convencional, com efeitos colaterais geralmente mais manejáveis. Ainda, o nivolumabe e o atezolizumabe, ambos inibidores de PD-1/PD-L1, são frequentemente utilizados em linhas de tratamento subsequentes para pacientes que

progrediram após a quimioterapia, oferecendo uma nova esperança para aqueles que anteriormente tinham poucas opções terapêuticas.

SOBREVIDA E QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES TRATADOS COM IMUNOTERAPIA

A sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células em estágio IV têm sido questões centrais na oncologia, especialmente com a introdução da imunoterapia como uma das principais abordagens terapêuticas. Tradicionalmente, pacientes com CPNPC avançado enfrentavam prognósticos desfavoráveis, com opções de tratamento limitadas a quimioterapia e radioterapia, que frequentemente ofereciam apenas benefícios paliativos. Não obstante, a imunoterapia trouxe uma mudança de paradigma, oferecendo melhorias substanciais nas taxas de sobrevida e, em muitos casos, uma melhor qualidade de vida em comparação com os tratamentos convencionais.

As taxas de sobrevida em pacientes com CPNPC estágio IV que recebem imunoterapia demonstraram avanços notáveis em comparação com aqueles tratados exclusivamente com quimioterapia. Estudos clínicos, como os que levaram à aprovação do pembrolizumabe, nivolumabe e atezolizumabe, mostraram que a imunoterapia pode prolongar a sobrevida global em pacientes com CPNPC avançado (Chen et al., 2018).

De acordo com Garon et al. (2019), em pacientes com alta expressão de PD-L1, por exemplo, o pembrolizumabe como monoterapia demonstrou uma sobrevida global mediana que ultrapassa 20 meses, um avanço considerável em relação às medianas de sobrevida de aproximadamente 10-12 meses observadas com quimioterapia convencional. Ademais, as taxas de sobrevida em dois anos para pacientes tratados com imunoterapia frequentemente superam 30%, comparadas às taxas menores observadas com regimes exclusivamente quimioterápicos. Esses resultados refletem o potencial da imunoterapia de proporcionar respostas mais duradouras e eficazes, principalmente em subgrupos de pacientes com características moleculares favoráveis.

Quando comparada aos tratamentos convencionais, a imunoterapia prolonga a sobrevida e oferece um perfil de toxicidade mais favorável, o que se traduz em uma melhor qualidade de vida para os pacientes. A quimioterapia, embora eficaz em reduzir o volume tumoral, está

associada a uma diversidade de efeitos colaterais severos, incluindo náuseas, vômitos, mielossupressão, alopecia e neuropatia periférica (Satici; Yilmaz, 2019).

Esses efeitos podem impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes, limitando suas atividades diárias e afetando seu bem-estar geral. Em contraste, a imunoterapia é geralmente melhor tolerada, com os efeitos adversos mais comuns sendo relacionados ao sistema imunológico, como reações cutâneas, fadiga, e em alguns casos, efeitos autoimunes. Embora esses efeitos imunomediados possam ser graves, eles são, na maioria das vezes, gerenciáveis com intervenções adequadas, como o uso de corticosteroides e outras imunossupressões temporárias.

Além das taxas de sobrevida melhoradas, a imunoterapia também contribui para a manutenção e, em alguns casos, a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Estudos de qualidade de vida, que utilizam instrumentos padronizados como o EORTC QLQ-C30 e o EQ-5D, têm demonstrado que pacientes tratados com imunoterapia frequentemente relatam menos sintomas relacionados ao tratamento, como fadiga, dor e dispneia, em comparação com aqueles submetidos à quimioterapia (Khan et al., 2016).

A preservação da função física e o menor impacto nos aspectos emocionais e sociais da vida dos pacientes tratados com imunoterapia indicam que essa abordagem terapêutica prolonga a vida e mantém ou melhora a qualidade de vida em comparação aos regimes tradicionais. Por exemplo, pacientes que respondem bem à imunoterapia podem experimentar uma redução dos sintomas associados ao tumor, o que se reflete em uma maior capacidade de realizar atividades diárias e uma percepção mais positiva do seu estado de saúde geral.

Outro aspecto relevante é a durabilidade das respostas obtidas com a imunoterapia. Ao contrário da quimioterapia, cujos benefícios podem ser transitórios e frequentemente seguidos por recidivas tumorais, a imunoterapia tem o potencial de induzir respostas duradouras, com alguns pacientes mantendo-se em remissão por longos períodos após o término do tratamento.

Esse efeito duradouro é parcialmente atribuído à capacidade da imunoterapia de induzir memória imunológica, permitindo que o sistema imunológico "lembre-se" do tumor e continue a suprimir sua progressão mesmo após a conclusão do tratamento ativo. Como resultado, pacientes que respondem à imunoterapia podem viver mais tempo e desfrutar de uma qualidade de vida mais estável e prolongada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo concluiu que a imunoterapia representa um avanço no tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células em estágio IV, oferecendo melhorias nas taxas de sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes.

Este estudo revisou e analisou as evidências disponíveis, evidenciando que os inibidores de checkpoints imunológicos, como os bloqueadores de PD-1/PD-L1 e CTLA-4, redefiniram o paradigma terapêutico, proporcionando respostas duradouras e, em muitos casos, superando as limitações dos tratamentos convencionais, como a quimioterapia. A imunoterapia demonstrou ser efetiva em prolongar a sobrevida global e em reduzir a carga sintomática, o que contribuiu para uma melhor qualidade de vida dos pacientes, especialmente aqueles que apresentaram respostas favoráveis ao tratamento.

Comparou-se a imunoterapia aos tratamentos tradicionais e verificou-se que, além de oferecer benefícios superiores em termos de sobrevida, ela também foi associada a um perfil de toxicidade mais favorável, o que teve impacto direto no bem-estar dos pacientes.

Ao contrário da quimioterapia, cujos efeitos colaterais frequentemente comprometiam a qualidade de vida, a imunoterapia apresentou um conjunto de efeitos adversos imunomediados que, embora exigissem manejo, foram em geral mais bem tolerados e permitiram que os pacientes mantivessem uma melhor funcionalidade durante o tratamento. Ademais, a capacidade da imunoterapia de induzir memória imunológica sugeriu um potencial para respostas prolongadas, algo que foi raramente alcançado com as terapias convencionais.

A análise dos principais protocolos terapêuticos destacou que a imunoterapia, sozinha ou em combinação com quimioterapia, tornou-se parte integrante das estratégias de tratamento para CPNPC avançado, refletindo uma abordagem mais personalizada. Identificou-se que a expressão de biomarcadores, como PD-L1, corrobora na seleção dos pacientes mais aptos a se beneficiar dessas terapias, destacando a importância da oncologia de precisão na otimização dos resultados clínicos.

Logo, concluiu-se que a imunoterapia ampliou as opções terapêuticas para pacientes com CPNPC em estágio IV e redefiniu as expectativas em termos de resultados clínicos, com muitos pacientes experimentando uma vida mais longa e de melhor qualidade. Embora os desafios associados à imunoterapia, como a resistência ao tratamento e os efeitos colaterais autoimunes, continuem a exigir atenção, os avanços alcançados até o momento sinalizaram um futuro promissor para o manejo dessa doença.

REFERÊNCIAS

AGOSTINETTO, Elisa et al. Immunotherapy for HER2-positive breast cancer: clinical evidence and future perspectives. **Cancers**, v. 14, n. 9, p. 2136, 2022.

AZOURY, Said; STRAUGHAN, David; SHUKLA, Vivek. Immune checkpoint inhibitors for cancer therapy: clinical efficacy and safety. **Current cancer drug targets**, v. 15, n. 6, p. 452-462, 2015.

BANDOLA-SIMON, Joanna; ROCHE, Paul A. Dysfunction of antigen processing and presentation by dendritic cells in cancer. **Molecular immunology**, v. 113, p. 31-37, 2019.

BERRAONDO, Pedro et al. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. **British journal of cancer**, v. 120, n. 1, p. 6-15, 2019.

BOOLELL, Vishal et al. The evolution of therapies in non-small cell lung cancer. **Cancers**, v. 7, n. 3, p. 1815-1846, 2015.

CHEN, Rui et al. The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Discovery medicine**, v. 26, n. 143, p. 155-166, 2018.

CHO, Ju Hwan. Immunotherapy for non-small-cell lung cancer: current status and future obstacles. **Immune network**, v. 17, n. 6, p. 378, 2017.

DANG, Thu Oanh et al. Pembrolizumab for the treatment of PD-L1 positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer. **Expert review of anticancer therapy**, v. 16, n. 1, p. 13-20, 2016.

FEINS, Steven et al. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. **American journal of hematology**, v. 94, n. S1, p. S3-S9, 2019.

FUKUI, Takafumi et al. Review of therapeutic strategies for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. **Cancers**, v. 14, n. 5, p. 1184, 2022.

GARON, Edward B. et al. Five-year overall survival for patients with advanced non–small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 28, p. 2518-2527, 2019.

GOUVEIA, Andre G.; VIANI, Gustavo A.; MORAES, Fabio Y. Papel da Radioterapia Estereotáxica Ablativa (SABR) no Câncer de Pulmão Não Pequenas Células. **Pulmão RJ**, v. 30, n. 1, p. 45-52, 2021.

HONG, Shaodong et al. Concomitant genetic alterations with response to treatment and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutant advanced non–small cell lung cancer. **JAMA oncology**, v. 4, n. 5, p. 739-742, 2018.

JANETTI, Y. G. C. et al. Coparticipação Terapêutica: imunoterapia contextualizada ao paciente oncológico. In: **Congresso Médico Acadêmico UniFOA**. 2018.

JORGE, Juliano José. Imunoterapia no tratamento do câncer. **Arq Asma Alerg Imunol**, v. 3, n. 2, p. 133-8, 2019.

KHAN, Iftekhar et al. Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cell lung cancer patients. **Health and quality of life outcomes**, v. 14, p. 1-15, 2016.

LANGER, Corey J. Emerging immunotherapies in the treatment of non–small cell lung cancer (NSCLC): the role of immune checkpoint inhibitors. **American journal of clinical oncology**, v. 38, n. 4, p. 422-430, 2015.

LI, Jia-Xin et al. Current clinical progress of PD-1/PD-L1 immunotherapy and potential combination treatment in non–small cell lung cancer. **Integrative Cancer Therapies**, v. 18, p. 1534735419890020, 2019.

LIN, Matthew J. et al. Cancer vaccines: the next immunotherapy frontier. **Nature cancer**, v. 3, n. 8, p. 911-926, 2022.

LOPES, Gustavo Vieira et al. O uso de inibidores de checkpoint imunológico na imunoterapia do câncer gástrico. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 6, p. e16684-e16684, 2024.

MENDES, Carolina Dusi et al. Imunoterapia no câncer de pulmão não pequenas células. **Rev. méd. Paraná**, p. 112-118, 2021.

MORTARA, Lorenzo et al. Anti-cancer therapies employing IL-2 cytokine tumor targeting: contribution of innate, adaptive and immunosuppressive cells in the anti-tumor efficacy. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 2905, 2018.

PIRES, Eugénia Matos; MOURA, Cecília. Revisão e Atualização dos Inibidores dos Checkpoints Immunológicos no Melanoma. **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, v. 76, n. 3, 2018.

QIAO, Jian; LIU, Zhida; FU, Yang-Xin. Adapting conventional cancer treatment for immunotherapy. **Journal of Molecular Medicine**, v. 94, p. 489-495, 2016.

REIS, Ataualpa Pereira dos; MACHADO, José Augusto Nogueira. Imunoterapia no câncer-inibidores do checkpoint imunológico. **Arq. Asma, Alerg. Imunol**, p. 72-77, 2020.

SATICI, Celal; YILMAZ, Ufuk. Non-Small Cell Lung Cancer: Systemic Chemotherapy for NSCLC. In: **Airway diseases**. Cham: Springer International Publishing, 2023. p. 1-19.

SWIECH, Kamilla; MALMEGRIM, Kelen Cristina Ribeiro; PICANÇO-CASTRO, Virgínia. **Chimeric Antigen Receptor T Cells**. Springer, 2020.

WAINSTEIN, Alberto Julius et al. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. **Brazilian Journal of Oncology**, v. 13, n. 43, p. 1-15, 2017.

WANG, Yuanyuan et al. A small molecule antagonist of PD-1/PD-L1 interactions acts as an immune checkpoint inhibitor for NSCLC and melanoma immunotherapy. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 654463, 2021.

WU, Ling et al. Signaling from T cell receptors (TCRs) and chimeric antigen receptors (CARs) on T cells. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 17, n. 6, p. 600-612, 2020.