



REVISÃO

A imunoterapia no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas

Immunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico

Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer

Jessyca Barros Fernandes¹ ✉, Leidiane Lima de Oliveira¹ ✉, Mariana Oliveira Teixeira¹ ✉, Rayson Adriano Monteiro Fernandes¹ ✉, Taianne Criss Meneses Silva de Sousa¹ ✉

¹Universidad Internacional Tres Fronteras. Ciudad del Este, Paraguay.

Citar como: Barros Fernandes J, Lima de Oliveira L, Oliveira Teixeira M, Monteiro Fernandes RA, Meneses Silva de Sousa TC. Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Salud, Ciencia y Tecnología. 2023;3:497. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023497>

Enviado: 07-04-2023

Revisto: 30-05-2023

Aceite: 20-08-2023

Publicado em: 21-08-2023

Editor: Dra. Nairobi Hernández Bridón 

RESUMO

Fundamento: o câncer de pulmão é um dos cânceres com maior incidência e mortalidade no mundo, sendo o seu subtipo, câncer de células não pequenas, responsável por 85 % dos casos, expressando-se como um grande problema de saúde pública. Neste contexto, a imunoterapia vem ganhando cada vez mais espaço nas ciências médicas como uma nova opção de tratamento ao câncer.

Objetivo: entender a dinâmica da imunoterapia e seus atributos como uma possibilidade viável para o tratamento alternativo ou complementar do câncer de pulmão.

Métodos: foi realizada uma revisão integrativa de literaturas mediante artigos científicos, buscando elucidar questionamentos sobre o uso da imunoterapia no tratamento do câncer de pulmão.

Resultados: a imunoterapia mostra-se promissora, reduzindo consideravelmente a atividade neoplásica, melhorando a sobrevivência do paciente, desde que utilizada como complementar a outras terapias já utilizadas, como a quimio. Porém, mesmo com todos os avanços ainda se encontra pouco acessível para os pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Imunoterapia; Câncer de Pulmão; Tratamento Oncológico.

RESUMEN

Introducción: el cáncer de pulmón es uno de los cánceres con mayor incidencia y mortalidad en el mundo, y su subtipo, el cáncer de células no pequeñas, es responsable del 85 % de los casos, expresándose como un importante problema de salud pública. En este contexto, la inmunoterapia viene ganando cada vez más espacio en las ciencias médicas como una nueva opción de tratamiento para el cáncer.

Objetivo: conocer la dinámica de la inmunoterapia y sus atributos como posibilidad viable para el tratamiento alternativo o complementario del cáncer de pulmón.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica integradora utilizando artículos científicos que buscaban dilucidar cuestiones sobre el uso de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón.

Resultados: la inmunoterapia se muestra prometedora, reduciendo considerablemente la actividad neoplásica, y mejorando la supervivencia de los pacientes, siempre y cuando se utilice como complemento a otras terapias, como la quimioterapia. Sin embargo, a pesar de todos los avances, sigue siendo poco accesible para los pacientes oncológicos.

Palabras clave: Inmunoterapia; Cáncer de Pulmón; Tratamiento del Cáncer.

ABSTRACT

Introduction: lung cancer is one of the cancers with the highest incidence and mortality in the world, and its subtype, non-small cell cancer, is responsible for 85 % of cases, expressing itself as a major public health problem. In this context, immunotherapy has been gaining more and more space in the medical sciences as a new treatment option for cancer.

Objective: to understand the dynamics of immunotherapy and its attributes as a viable possibility for alternative or complementary lung cancer treatment.

Methods: an integrative literature review was performed using scientific articles seeking to elucidate questions about the use of immunotherapy in lung cancer treatment.

Results: immunotherapy shows promise, considerably reducing the neoplastic activity, and improving patient survival, as long as it is used to complement other therapies, such as chemotherapy. However, despite all the advances, it is still not very accessible to oncologic patients.

Keywords: Immunotherapy; Lung Cancer; Cancer Treatment.

INTRODUÇÃO

O corpo humano possui aproximadamente 100 bilhões de células, que estão reguladas por um rigoroso sistema encarregado por garantir que estas células correspondam perfeitamente a suas funções. E quando há uma falha nesse sistema regulado por protooncogenes (genes normais que codificam diversas proteínas responsáveis pelo controle da adesão celular, o crescimento e a visão) e antioncogenes (genes supressores de tumores) pode haver como resultado uma mutação ou uma outra ativação anormal, além de que a exposição a determinados agentes, podem aumentar a probabilidade dessas mutações.⁽¹⁾

Principais fatores de risco para o câncer de pulmão⁽²⁾

Em primeiro lugar, o tabagismo, sendo responsável por 71 % das mortes por câncer de pulmão e 42 % das doenças respiratórias crônicas, segundo a OMS.⁽³⁾ O radônio, responsável por 1 % dos casos, presente principalmente em minas e túneis e a poluição atmosférica com uma influência que varia entre <1 a 10 % dos casos, proveniente de veículos a motor e diferentes indústrias.

Como fatores de risco, também se tem o amianto ou asbesto, responsável por cerca de 4 %, proveniente de isolantes térmicos que contenham esse material, assim como a sílica com risco relativo de 4 % para portadores de silicoses; e os metais pesados cromo, níquel e arsênico com risco de 4 %, provenientes da combustão incompleta de vários processos industriais e refinação do cobre. Além dos fatores genéticos, que se acredita estar relacionado a uma alteração do citocromo 450 e do cromossomo 22.

Das características das células cancerosas se destacam a desconsideração pelos limites habituais de crescimento celular, tendência a dispersão pelos tecidos devido à baixa adesividade entre estas células e a produção de fatores angiogênicos que provocam o crescimento de muitos vasos sanguíneos dentro do câncer, aportando nutrientes necessários para seu crescimento celular.

Porém, para a formação de um câncer, são necessários vários oncogenes ativados e que tenham resistido a obstáculos próprios contra seu avanço, como a menor capacidade dessas células à sobrevivência no meio fisiológico, a existência de um autocontrole de retroalimentação que impede seu crescimento excessivo, além do sistema imunológico que destruirá essas células com anticorpos e linfócitos sensibilizados. Demonstrando que o câncer é o “resultado de um sucesso desafortunado”.⁽¹⁾

Mortalidade por câncer no Brasil conforme localização primária do tumor e sexo

Além de se apresentar como um dos principais no ranking de incidência, a partir do final do século XX, tornou-se uma das principais causas de morte por causas evitáveis ocupando no Brasil o primeiro lugar em taxa de mortalidade, como responsável pela maioria das mortes no sexo masculino e o segundo no sexo feminino, ficando atrás apenas do câncer de mama, desconsiderando-se os cânceres de pele.⁽⁴⁾

Tabela 1. Número de casos de mortalidade no Brasil por câncer segundo a localização primária segundo o sexo

Homens		Mulheres	
Localização Primária	Porcentagem	Localização Primária	Porcentagem
Traqueia, brônquio e pulmão	13,6	Mama	16,5
Próstata	13,5	Traqueia, brônquios e pulmões	11,6
Cólon e reto	8,4	Cólon e reto	9,6

Estômago	7,5	Colo do útero	6,1
Esôfago	5,5	Pâncreas	5,5
Fonte: INCA ⁽⁴⁾			

MÉTODOS

Refere-se à uma revisão integrativa de Literatura, metodologia esta, que busca por meio de uma integração de resultados de pesquisa e dados baseados em estudos retrospectivos, com temas dirigidos ao câncer e a imunoterapia, proporcionando uma síntese dos resultados obtidos de maneira abrangente, sistemática e ordenada.

Desde o século XIX estudos vem apontando avanços em relação ao uso da imunoterapia como tratamento efetivo para a erradicação de células cancerígenas. Diante disso, e de suma importância descrever a evolução deste método terapêutico contra um dos cânceres de, maior incidência, o câncer de pulmão.

A compilação de informações será procedente de pesquisa de artigos científicos e literatura disponíveis em plataformas, como Google Scholar, Scielo, englobando artigos nos últimos 21 anos (2002-2023), além dos sites do Instituto Nacional de Câncer e Organização Mundial da Saúde.

Etapas para revisão integrativa de literatura

Para garantir a validação de conteúdo, a revisão integrativa de literatura pode ser dividida em 6 etapas,⁽¹⁸⁾ sendo elas: identificação do tema ou questionamento da revisão integrativa, amostragem ou busca na literatura, categorização do estudo, avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa, interpretação dos resultados, síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados ou apresentação da revisão integrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Câncer de pulmão de células não pequenas

A OMS divide o câncer de pulmão em dois subtipos segundo duas características histológicas: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), este último sendo de maior frequência e que apresenta um dos maiores índices de mortalidade no Brasil.

As células de CPNPC apresentam um citoplasma abundante, núcleos polimórficos com padrão de cromatina grosso, nucléolos proeminentes e arquitetura glandular ou escamosa pavimentosa, não presente no epitélio pulmonar normal.⁽⁵⁾ As células pulmonares normais se transformam em escamosas na tentativa de se adaptar às agressões causadas pela presença constante do agente agressor, obrigando-as a passar por um processo de adaptação celular reversível, conhecido como metaplasia, onde um tipo celular diferenciado, epitelial ou mesenquimal, é suprido por outro, de mesma origem embriológica.^(5,6)

O CPNPC se subdivide em três categorias⁽⁶⁾

O adenocarcinoma: se origina nos bronquíolos e progride aos alvéolos, sendo localizados em sua maioria na região periférica do pulmão. É o menos associado ao tabagismo e suas células formam estruturas glandulares que possuem 4 subtipos histológicos (acinar, papilar, broncoalveolar e mucinoso). As metástases à distância são frequentes com sintomas locais inexistentes ou aparecendo na fase tardia;

O câncer de células escamosas (epidermoides): se origina nas células achatadas dos pulmões, geralmente no brônquio central envolvendo também os lobos pulmonares. É facilmente identificável histologicamente pela presença de pérolas de queratina e é causado pelo fumo;

O câncer de células grandes: é o mais raro entre os CPNPC, se originando em células epiteliais de pulmão diferenciada, podendo localizar-se em qualquer parte do pulmão, possuem um mal prognóstico por seu crescimento rápido.

Imunoterapia

A quimioterapia, tratamento em que se utiliza medicamentos contra o câncer que se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo destruindo as células tumorais, segue sendo o principal tratamento de escolha. Porém, apresenta gravidade, número de efeitos adversos e resposta em relação a sobrevida desfavoráveis ao paciente, impulsionando estudos e pesquisas em novas terapias que possam combater o câncer.

Se exploram combinações diferentes de terapias, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, e nos últimos anos se incorporou também a imunoterapia.⁽⁷⁾

Sabe-se que a utilização do sistema imunológico para fins terapêuticos começou por meados do século XIX, desde então, pesquisadores vem observando a capacidade que este sistema tem para reconhecer e erradicar células cancerígenas. Um dos primeiros estudos sobre a ação do sistema imune nestas células, foi a observação da regressão de alguns tipos de sarcomas em pacientes que desenvolveram infecção cutânea com *Streptococcus pyogenes*, ao usar cepas da bactéria mortas por calor (toxina de Coley), conseguiam um tratamento eficaz

contra alguns tipos de sarcomas.⁽⁸⁾

Desde então, as pesquisas foram avançando e a imunoterapia começou a ganhar espaço como uma opção de tratamento oncológico. Observou-se que com o tratamento imunoterápico, utilizando substâncias medicamentosas, se obtinha um processo de estimulação no próprio sistema imunológico, e que por meio disso as células neoplásicas eram atacadas, isso impedia a progressão de tumores e também ocasionava a eliminação destas células. Em suma, ela para o câncer visa estimular a imunidade antitumoral, sendo que esse estímulo pode ocorrer de duas formas classificatórias gerais, a forma ativa (por meio de potencialização da fraca resposta imunológica aos tumores) ou passiva (por meio do fornecimento passivo de efetores imunológicos).⁽⁹⁾

Tabela 2. Classificação da imunoterapia para o câncer	
Imunoterapia para o câncer	
Imunoterapia ativa	Específica Inespecífica
Imunoterapia passiva	Terapia com anticorpos antitumorais Terapia celular adotiva
Fonte: Adaptado de Ito Chang 2013	

Entende-se por imunoterapia passiva os métodos em que efetores imunológicos, tais como anticorpos ou linfócitos, preparados ou expandidos, são administrados a um paciente com câncer, por meio disso a resposta da imunoterapia é rápida, porém não gera uma imunidade duradoura, ela compreende duas formas de terapias: terapia com anticorpos antitumorais e terapia celular adotiva.⁽¹⁰⁾

Já a imunoterapia ativa é subdividida em duas classes: específica e inespecífica. Na imunoterapia ativa específica podemos incluir vacinas terapêuticas e profiláticas, enquanto que na imunoterapia ativa inespecífica se abrange os componentes inespecíficos do sistema imunológico, como citocinas e coestimuladores.⁽¹⁰⁾

Imunoterapia ativa específica

A imunoterapia ativa consiste na administração de substâncias que induzem uma resposta imune específica contra certos antígenos tumorais, através da administração de vacinas profiláticas e terapêuticas, cujo objetivo é induzir uma resposta imune específica e duradoura que promova a regressão do tumor ou impeça a sua reincidência.⁽¹¹⁾

Imunoterapia ativa inespecífica

Por sua vez, a imunoterapia ativa inespecífica refere-se ao uso dos agentes imunomoduladores inespecíficos, como os interferons e as interleucinas, os quais são capazes de aperfeiçoar a resposta imune tumoral. Com base na administração de substâncias que estimulam e intensificam a resposta imune de forma geral.⁽¹²⁾

Exemplos disso é a toxina de Coley para o tratamento de sarcomas, o uso de substâncias inflamatórias, como as citocinas e o bacilo de Calmette-Guérin. Alguns destes agentes provaram ser eficazes isoladamente ou como adjuvantes a outras terapias, o que é o caso do BCG.⁽¹³⁾

Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais (mAbs) são estruturas monovalentes que se ligam ao mesmo epítipo e são produzidas a partir de um único clone de linfócito B. Eles foram gerados pela primeira vez em um experimento com ratos no ano de 1975, usando a técnica do hibridoma, que por sua vez é uma técnica que usa uma linhagem celular para produzir um anticorpo desejado em grande quantidade.⁽¹⁴⁾

A partir disso os anticorpos podem mediar os efeitos antitumorais empregando uma variedade de mecanismos efetores, como a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA), a citotoxicidade dependente do complemento e indução ou bloqueio dos sinais intracelulares.⁽¹⁵⁾ Os anticorpos monoclonais podem não ser eficazes contra tumores primários encapsulados, mas efetivos contra tumores metastáticos ou células cancerosas circulantes.⁽¹⁶⁾

Terapia celular adotiva

A imunoterapia celular adotiva fundamenta-se na transferência de células imunológicas cultivadas que apresentam reatividade antitumoral em um paciente portador de tumor.⁽¹⁴⁾ As células que são propagadas de linfócitos T de um paciente com tumor, são transferidas novamente ao mesmo paciente, essas células podem formar-se do sangue periférico do paciente, do microambiente do tumor ou podem ser geneticamente modificadas para expressar uma maior afinidade pelos receptores de células T (TCR).⁽¹⁷⁾

Durante décadas procuraram diversas maneiras de estimular as células de defesa contra o câncer, foram testadas vacinas, transplantes, entre outros, mas infelizmente nem todas tiveram o sucesso esperado.

O surgimento da imunoterapia trouxe novas perspectivas de conquistas reais na sobrevida, e até possível cura, se mostrando o mais importante salto de inovação no tratamento do câncer nas últimas décadas.⁽¹⁹⁾

Atualmente, os inibidores de checkpoints imunológicos, em destaque a proteína de morte celular programa 1 (PD-1) e o ligante de morte celular programada 1 (PD-L1), são uma realidade no tratamento oncológico, com relevância ímpar no CPNPC.⁽²⁰⁾

O câncer de pulmão é o segundo mais comum no Brasil, ele se origina nas células que revestem os brônquios ou em partes do mesmo, desenvolvendo assim o crescimento desordenado das células provocando o aparecimento de um tumor.

Porém, mesmo com esses resultados na linha de tratamento, vários especialistas afirmam que a imunoterapia ainda não é suficiente em tratamento isolado para impedir o avanço do câncer. O ideal é associado com outro tratamento como a quimioterapia, tendo resultados mais promissores em estágios mais avançados do tumor.⁽²¹⁾

Também ainda apresenta um alto valor de mercado, justificado pelos investimentos bilionários em testes, análises e estudos, não o tornando tão acessível a todos os pacientes,⁽²²⁾ gerando assim, uma questão socioeconômica não solucionada até o presente momento

CONCLUSÕES

Diante do cenário exposto, é notória uma progressão significativa da imunoterapia contra o câncer de pulmão, visto que este tratamento atua marcando as células cancerígenas para guiar o sistema imunológico até elas, com o intuito de impedir a propagação da doença, reduzindo consideravelmente a atividade neoplásica e melhorando a sobrevida dos pacientes.

Acredita-se que através do resultado dessa revisão bibliográfica, a sociedade médica e universitários da área da saúde conheçam de maneira mais específica outra forma disponível para o tratamento de câncer além das convencionais, contribuindo com a propagação e a aplicação nas terapias oncológicas.

Não obstante, a avaliação para a utilização deste tratamento se faz necessária, uma vez que muitas ainda são as limitações encontradas para o emprego dos imunoterápicos no tratamento de câncer de pulmão, sendo a principal em relação ao custo-benefício, pois por ser um tratamento recente e as drogas serem importadas, apresentam um valor mais elevado, dificultando assim o acesso à população.

Conclui-se então que os imunoterápicos combatem ao câncer de pulmão de células não pequenas, sendo um método inovador na área oncológica, mas que ainda são necessários muitos avanços para torna-lo um tratamento mais acessível para os pacientes oncológicos

REFERENCIAS

1. Guyton, A.C. e Hall J.E.- Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.
2. Zamboni, Mauro. Epidemiologia do câncer do pulmão. *Jornal de Pneumologia*. Scielo, Jan 2002.
3. Martins, Fran. Fumo é responsável por 71% das mortes por câncer de pulmão e 42 % das doenças respiratórias crônicas, alerta OMS. Ministério da saúde, Saúde e Vigilância Sanitária. 2022.
4. INCA. Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas de câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 22.fev.2023.
5. Vieira, Vanessa de Souza.; Cruz, Vanessa de Souza Pimenta da.; Soares, Nayane Peixoto.; Faquim, Ruan Carlos Pires.; Araújo, Eugênio Gonçalves.; Câncer de pulmão de não pequenas células. Centro Científico Conhecer - Goiânia, 2017.
6. Novaes, Fabiola Trocoli. Cataneo, Daniele Cristina. Junior, Raul Lopes Ruiz. Defaveri, Júlio. Michelin, Odair Carlito. Catane, Antonio José Maria. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *Jornal brasileiro de pneumologia*, scielo.2008.
7. Lins, Mariana Vieira.; Carlos, Bianca Maria Nering.; Oliveira, Eloisa Souza Esperidião de.; Lima, Larissa Matos.; Michelin, Luis Felipe Gomes.; Antunes, Aline Alexandrino.; Inibidores de checkpoints imunológicos no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC). *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*, 2022.
8. Emens, Jafee, 2013; ITO, CHANG, 2013; WAYTECK et al, 2013; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2014

9. Sun, Joseph C. Ugolini, Sophie. Vivier, Eric. Immunological memory within the innate immune system. The EMBO Journal. 2014.
10. ITO, CHANG, 2013; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2014.
11. Rocha, Bianca Bonicenha. Imunoterapia para o câncer. Programa de aprimoramento profissional secretaria de estado da saúde coordenadoria de recursos humanos fundação do desenvolvimento administrativo - FUNDAP. 2014.
12. Heng, Henry H.Q., Stevens, Joshua B. Bremer, Steven W. Liu, Guo. Abdallah, Batoul Y. Ye, Christine J. Evolutionary Mechanisms and Diversity in Cancer, Volume 112, 2011, Pages 217-253.
13. ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011; DARCY et al, 2014
14. De Groot AS Scott DW. Tipos e aplicações dos Anticorpos Monoclonais, 2015. Disponível em: <http://www.receptabio.com.br/pesquisa-desenvolvimento/anticorpos-monoclonais-recepta-detem-potencial-para-tratar-diversos-tipos-de-cancer>. Acesso em: 22.fev.2023
15. Zigler M, Shir A, Levitzki A. Targeted cancer immunotherapy. Curr Opin Pharmacol. 2013
16. ABBAS, LITCHMAN, PILLAI, 2011; WAYTECK et al, 2013
17. ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; ITO, CHANG, 2013.
18. POMPEO, D. A.; ROSSI, L. A.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. Acta.Paul. Enferm., vol. 22, n. 4, p. 434-438, 2009.
19. Sharma, Padmanee. Allison, James P. The future of immune checkpoint therapy. National library of medicine. 2015.
20. Mendes, Carolina Dusi; Corrêa, Giovana Luiza; Mehanna, Samya Hamad; Wendling, Larissa Uhlmann. Imunoterapia no câncer de pulmão não pequenas células / Immunotherapy in non-small cell lung cancer. Rev. Méd. Paraná 2021
21. Ko CC, Yeh LR, Kuo YT, Chen JH. Imaging biomarkers for evaluating tumor response: RECIST and beyond, Biomaker Res, 2021
22. Santos, Carlos Vinícius Jenezi. Viabilidade socioeconômica do uso de imunoterapia no tratamento de câncer de pulmão. Biblioteca digital, 2018.

FINANCIAMENTO

Nenhum

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesses relacionado com este estudo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceitualização: Jessyca Barros Fernandes, Leidiane Lima de Oliveira, Mariana Oliveira Teixeira, Rayson Adriano Monteiro Fernandes, Taianne Criss Meneses Silva de Sousa.

Pesquisa: Jessyca Barros Fernandes, Leidiane Lima de Oliveira, Mariana Oliveira Teixeira, Rayson Adriano Monteiro Fernandes, Taianne Criss Meneses Silva de Sousa.

Redação - rascunho original: Jessyca Barros Fernandes, Leidiane Lima de Oliveira, Mariana Oliveira Teixeira, Rayson Adriano Monteiro Fernandes, Taianne Criss Meneses Silva de Sousa.

Redação - revisão e edição: Jessyca Barros Fernandes, Leidiane Lima de Oliveira, Mariana Oliveira Teixeira, Rayson Adriano Monteiro Fernandes, Taianne Criss Meneses Silva de Sousa.