

A influência dos inibidores de checkpoint imunológico na sobrevida do paciente com cancer

The influence of checkpoint inhibitors on cancer patient survival

DOI:10.34119/bjhrv5n2-142

Recebimento dos originais: 14/01/2022

Aceitação para publicação: 28/02/2022

Lara Andrade Lopes

Acadêmicos do 6º período do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG
Endereço: Rua Pe. Francisco Arantes 197, Vila Paris, CEP: 30380-730 - Belo Horizonte - MG
E-mail: laraandranelopes2011@hotmail.com

Luiza Cadaval Rocha

Acadêmicos do 6º período do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
Endereço: Rua Felipe dos Santos 228, Boa vista, CEP: 84073-420 – Belo Horizonte - MG
E-mail: luizacadaval1@gmail.com

João Vitor Anacleto de Castro

Acadêmicos do 6º período do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
Endereço: Rua Cardeal Stepinac 490, Cidade Nova, CEP: 31170-200 - Belo Horizonte - MG
E-mail: joaovitoranacleto@hotmail.com

Laura Diniz Reis Vianna

Acadêmicos do 6º período do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
Endereço: Rua estácio de sá, 255 - apto 302
E-mail: ldrvianna@gmail.com

Letícia Fernandes Cunha

Acadêmicos do 6º período do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
Endereço: Rua Sapucaia 154, Recanto Verde, CEP: 35181-564 – Timóteo - MG
E-mail: lefernandescunha@gmail.com

Márcia Torresan Delamain

Residência Médica em Clínica Médica e Hematologia, Mestrado e Doutorado pela Faculdade de Ciências Médicas Unicamp, Médica graduada pela Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp – SP, Mestrado e Doutorado pela Faculdade de Ciências Médicas UnicampMD e PHD em Hematologia

Instituição: Médica Hematologista professora do Departamento de Clínica Médica na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Felipe dos Santos 228, Boa vista, CEP: 84073-420 – Belo Horizonte - MG

E-mail: marcia.delamain@cienciasmedicasmg.edu.br

RESUMO

Introdução: Os mecanismos de controle do crescimento celular são regulados por fatores estimulantes e inibidores. A quebra desses mecanismos é capaz desenvolver um estímulo de crescimento efetivo, sem que haja regulação inibitória, relacionado aos processos iniciais da carcinogênese. Como os tumores malignos apresentam incidência e mortalidade elevadas em todo o mundo, o desenvolvimento de terapias capazes de prolongar a sobrevida do paciente é matéria de constante interesse clínico. A imunoterapia com inibidores de checkpoints imunológicos pode melhorar o prognóstico do melanoma maligno, carcinoma renal, linfoma, câncer pulmonar de células não pequenas, assim como do câncer de bexiga, de cabeça e pescoço, intestinal, hepático e gástrico. Entretanto, essa terapia pode causar diversos efeitos colaterais no corpo humano, ainda pouco compreendidos. **Objetivo:** Analisar diferentes artigos em que foram abordados os inibidores do checkpoint imunológico e sua relação com a sobrevida do paciente com câncer. **Método:** As pesquisas para esta revisão integrativa foram realizadas nos meses de maio e junho de 2020. As bases de dados utilizadas foram SciELO, Pubmed e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE). Foram selecionados oito artigos, 2 na língua portuguesa e 6 na língua inglesa, que discutem a eficácia dos inibidores do checkpoint imunológico e seus efeitos colaterais. **Resultados:** Todos os resultados dos artigos demonstraram que os medicamentos pembrolizumab, avelumab e nivolumab têm efeitos positivos ao prolongar a sobrevida do paciente com câncer. Por sua vez, estudos com inibidores de checkpoint imunológico são desenvolvidos com o objetivo melhorar a performance farmacológica desses medicamentos. **Conclusão:** Apesar dos resultados promissores, ainda são necessários maiores investimentos em pesquisa e ensaios clínicos para que os inibidores dos checkpoints imunológicos sejam adotados como terapia definitiva e com menos efeitos colaterais no tratamento dos tumores malignos.

Palavras-chave: inibidores do checkpoint imunológico, imunoterapia, pembrolizumab, avelumab, nivolumab.

ABSTRACT

Introduction: The mechanisms controlling cell growth are regulated by stimulatory and inhibitory factors. The breakdown of these mechanisms is able to develop an effective growth stimulus, without inhibitory regulation, related to the initial processes of carcinogenesis. As malignant tumors have a high incidence and mortality worldwide, the development of therapies capable of prolonging patient survival is a matter of constant clinical interest. Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors can improve the prognosis of malignant melanoma, renal carcinoma, lymphoma, non-small cell lung cancer, as well as bladder, head and neck, intestinal, liver, and gastric cancer. However, this therapy may cause several side effects in the human body, which are still poorly understood. **Objective:** To analyze different articles in which immune checkpoint inhibitors and their relationship to cancer patient survival were addressed. **Method:** The research for this integrative review was carried out in May and June 2020. The

databases used were SciELO, Pubmed and Online Medical Literature Search and Analysis System (MEDLINE). Eight articles were selected, 2 in Portuguese and 6 in English, discussing the efficacy of immune checkpoint inhibitors and their side effects. Results: All the results of the articles showed that the drugs pembrolizumab, avelumab and nivolumab have positive effects in prolonging cancer patient survival. In turn, studies with immune checkpoint inhibitors are developed with the aim of improving the pharmacological performance of these drugs. Conclusion: Despite promising results, greater investments in research and clinical trials are still needed for immune checkpoint inhibitors to be adopted as definitive therapy with fewer side effects in the treatment of malignant tumors.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, pembrolizumab, avelumab, nivolumab.

1 INTRODUÇÃO

O mecanismo para controlar o crescimento celular depende de fatores estimulantes e supressores. Geralmente, o mecanismo é equilibrado até que a estimulação do crescimento ocorra sem ativar o mecanismo inibitório. Esse estímulo ocorre quando há requisitos especiais, como reparo de alterações nos tecidos. Fisiologicamente, as células se multiplicam até que o tecido se recupere e, quando estão em contato íntimo, o processo cessa, ou seja, inibição de contato.¹

Em certas situações, entretanto, ocorre uma quebra dos mecanismos reguladores da multiplicação celular e, sem que seja essencial ao tecido, células começam a se multiplicar desordenadamente. Tal evento pode ocasionar uma cópia de células descendentes, herdeiras desta propensão ao crescimento e divisão anômala, insensíveis aos mecanismos reguladores normais, o que resulta na formação de uma neoplasia ou um tumor. Esse tumor pode ser benigno ou maligno. A carcinogênese refere-se ao desenvolvimento de tumores malignos. O tumor maligno (câncer) é uma doença com altíssima incidência e mortalidade em todo o mundo, sendo fundamental o desenvolvimento de uma terapia que seja capaz de prolongar significativamente a sobrevida do paciente, sem comprometer sua qualidade de vida.¹

Em condições fisiológicas, as células do sistema imunológico utilizam pontos de verificação para iniciarem uma resposta imunológica. Tal mecanismo tem como objetivo regular a resposta imunológica do corpo humano, a fim de manter o organismo em homeostase e prevenir doenças autoimunes. Entretanto, observou-se que, em vários tipos de tumores, as células cancerígenas atuam sobre esses pontos de verificação presentes nas células T, desenvolvendo mecanismos de resistência às respostas imunes, o que impede a ação do corpo humano contra o câncer. Nesse sentido, nos últimos anos, a imunoterapia com inibidores de checkpoints imunológicos tornou-se uma área de muito interesse clínico para o tratamento de

tumores. O objetivo desse tipo de imunoterapia é inibir o checkpoint imunológico das células T, mantendo-as livres para atuar contra as células cancerígenas.²

Inibidores de Ponto de Verificação Imune (ICPIs) trouxeram grandes inovações ao tratamento avançado do câncer nos últimos anos. O bloqueio com CTLA-4, ("Anticorpos Contra o Linfócito T Citotóxico-4") e a PD-1 ("Proteína-morte Celular Programada 1") ou seu ligante, PDL-1 ("Anti-proteína-morte Celular Programada 1"), aumentam a reação imunológica do organismo contra células tumorais em vários tipos de câncer, como melanoma, câncer de pulmão, de bexiga, de rim, de cabeça e pescoço, linfoma, tumores intestinais, de fígado e gástricos.²

O CTLA-4 é encontrado na superfície das células T e transmite um sinal inibitório para esta célula com o objetivo de manter o sistema imunológico sob controle. O ipilimumab é um anticorpo monoclonal humanizado contra a ligação ao CTLA-4, que leva à desativação do sinal inibitório da célula T.²

O PD-1 é expresso em células T e se liga ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células tumorais e outras células imunes. Anticorpos humanizados contra PD-1, como o nivolumab e pembrolizumab, ou PD-L1, como MEDI4736 e MPDL3280A, são capazes de aumentar a resposta antitumoral das células T, bloqueando a interação de PD1 e PD-L1 para impedir que ocorra a inativação das células T.³

Os eventos adversos imunes (irAEs) dos ICPIs são consequência da autotolerância prejudicada pela perda da inibição das células T e pelo dano no sistema imune. Potencialmente, os efeitos colaterais podem envolver todos os sistemas orgânicos, mas predominam as toxicidades gastrointestinal, dermatológica, hepática e endócrina. Na maioria das vezes, os sintomas e as lesões são administráveis, mas podem ser fatais em alguns casos. Entretanto, esses efeitos adversos tóxicos autoimunes são pouco compreendidos, o que reforça a necessidade de novos estudos e pesquisas com o objetivo de compreender melhor os processos fisiopatológicos induzidos pela terapia com inibidores do ponto de verificação.⁴

2 OBJETIVO

Analisar diferentes artigos em que foram abordados os inibidores do checkpoint imunológico e sua relação com a sobrevivência do paciente com câncer.

3 MÉTODO

As buscas para elaboração desta revisão integrativa foram feitas nas bases de dados SciELO, Pubmed e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE).

A coleta de dados para esta revisão integrativa foi feita nos meses de maio e junho de 2020 e os descritores utilizados na busca foram: “checkpoint imunológico”, “inibidores do checkpoint”, “Pembrozumab”, “Avelumab”, “Nivolumab”, “câncer”, “PD-1” e “PD-L1”. Em primeiro lugar foram feitas as buscas pelos artigos por meio do descritor “checkpoint imunológico” e, posteriormente, os cruzamentos com os demais descritores citados utilizando “AND”.

Os critérios de inclusão para o presente estudo foram: artigos acadêmicos em inglês e português dos anos de 2015 a 2020, que estão completos, disponíveis nas bases de dados pesquisadas, e que abordam os tipos de inibidores do checkpoint imunológico, seu mecanismo e sua eficácia na sobrevida dos pacientes com câncer, além de seus possíveis efeitos colaterais. Como critérios de exclusão foram estabelecidos livros, capítulos de livros, revisões da literatura ou narrativas, e artigos que foram publicados antes do ano 2015.

Quanto aos tipos de estudo, foram selecionados apenas ensaios clínicos aleatorizados, estudo piloto unicêntrico prospectivo observacional, estudo transversal, estudo de coorte prospectivo, e estudo de coorte retrospectivo.

4 RESULTADOS

Foram selecionados oito artigos que avaliaram a eficácia dos inibidores do checkpoint imunológico. Os principais resultados estão citados na tabela à seguir.

Autor/Ano de publicação	Título	Objetivo	Tipo de estudo	Principais resultados
BENTO <i>et al</i> (2018). ¹	Monitorização imunológica da terapia com inibidores dos checkpoints imunológicos em pacientes com cancro do pulmão.	Avaliar o estado imunológico de 15 doentes com carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPNPC), candidatos ou já a efetuar terapêutica com inibidores de checkpoint imunológicos (anti-PD-1/PDL-1) de forma a obter relações sobre os efeitos da imunoterapia no tratamento do CPNPC e estabelecer parâmetros preditores de resposta clínica à terapêutica.	Estudo piloto unicêntrico, prospectivo observacional.	Nos doentes da imunoterapia, verificou-se uma diminuição significativa nas células que expressam PD-1. Relativamente ao PD-L1, verificou-se uma diminuição da sua expressão nos monócitos no grupo QT.
HAANEN & ROBERT (2015). ²	Immune checkpoint inhibitors.	Discutir a descoberta de postos de controle imunes, a aplicação clínica de seus inibidores e as direções futuras desta classe altamente interessante de moléculas.	Estudo observacional.	O bloqueio de CTLA-4 e PD-1 resultou no desenvolvimento de respostas imunes antitumorais que eram eficazes como agentes únicos ou exigiam tratamento adicional, dependendo do modelo pré-clínico. Portanto, o agente único anti-CTLA-4 e anti-PD-1 podem ser tratamentos anticâncer eficazes em humanos.
RECK <i>et al</i> (2016). ³	Pembrolizumab versus chemotherapy for pd-11-positive non-small-cell lung cancer.	Comparar pembrolizumab com quimioterapia em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.	Ensaio clínico randomizado.	Nos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas e, pelo menos, 50% de expressão de PD-1 nas células tumorais, o pembrolizumab foi associado a maior sobrevida livre de progressão em comparação com a quimioterapia.

<p>RAJAN <i>et al</i> (2019). ⁴</p>	<p>Efficacy and tolerability of anti programmed death-ligand 1 (PD- L1) antibody (avelumab) treatment in advanced thymoma.</p>	<p>Avaliar a segurança e a atividade clínica da inibição de PD-L1 empregando avelumab em pacientes com timoma recorrente.</p>	<p>Ensaio de escalonamento de dose.</p>	<p>Nenhum dos pacientes obteve progressão no quadro da doença, entretanto, dois pacientes obtiveram uma resposta parcial confirmada, dois obtiveram resposta parcial não confirmada e dois permaneceram estáveis.</p>
<p>PEREIRA & FILHO (2018). ⁵</p>	<p>Biomarcadores predativos em imunooncologia.</p>	<p>Revisar os ensaios clínicos que dão suporte as evidências atuais para utilização dos inibidores de checkpoint imunológico na prática clínica.</p>	<p>Ensaio clínico aleatorizado.</p>	<p>A testagem de PD-L1 como biomarcador preditivo só é recomendada para o uso de Pembrolizumab no câncer de pulmão. Não há evidência para a testagem de PD-L1 como biomarcador na prática clínica para outros tipos de câncer.</p>
<p>BERNER <i>et al</i> (2019). ⁶</p>	<p>Association of checkpoint inhibitor-induced toxic effects with shared cancer and tissue antigens in non-small cell lung cancer.</p>	<p>Obter uma visão mecanicista dos efeitos tóxicos autoimunes da pele induzidos pelo tratamento anti-PD-1 em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo.</p>	<p>Dos 73 pacientes com CPCNP que participaram da terapia anti-PD-1, 25 desenvolveram efeitos tóxicos da pele autoimunes, que foram mais frequentes em pacientes com remissão completa ou remissão parcial do que naqueles com doença progressiva ou estável.</p>
<p>TAMURA <i>et al</i> (2019). ⁷</p>	<p>Efficacy and safety of nivolumab in japanese patients with uterine cervical cancer, uterine corpus cancer, or soft tissue sarcoma: multicenter, open-label phase 2 trial.</p>	<p>Avaliar a eficácia e a segurança do Nivolumab em pacientes com câncer cervical uterino avançado / recorrente, câncer de corpo uterino ou sarcoma de tecidos moles (STS).</p>	<p>Ensaio clínico randomizado.</p>	<p>O tratamento com Nivolumab resultou em redução do tumor em mais da metade dos pacientes com câncer cervical uterino e em quase metade dos pacientes com câncer de corpo de útero. Apenas alguns pacientes com sarcoma de tecidos moles tiveram seu tumor reduzido.</p>
<p>LEE <i>et al</i> (2017). ⁸</p>	<p>Checkpoint inhibitors in metastatic egfr-mutated non-small cell lung cancer—a meta-analysis.</p>	<p>Avaliar o papel dos inibidores do ponto de verificação imune com terapia de segunda linha e mutante para EGFR.</p>	<p>Estudo de ensaio clínico aleatorizado.</p>	<p>O inibidor do ponto de verificação imune como terapia de segunda linha não melhorou a sobrevida em relação ao docetaxel em pacientes avançados com mutação EGFR. Porém, em pacientes sem essa mutação, os medicamentos mostraram-se efetivos.[UdW4]</p>

5 DISCUSSÃO

A identificação e eliminação de células tumorais geralmente ocorre no corpo, gerando imunidade antitumoral, que envolve a participação de vários tipos de células interconectadas. No entanto, os tumores podem desenvolver mecanismos de resistência às respostas imunes, como o uso de pontos de controle.⁹

Nos últimos anos, muito foi investido no desenvolvimento de novas medidas para o tratamento do câncer, incluindo as terapias adotivas, que se baseiam na transferência de linfócitos T modificados para mediar respostas imunológicas contra o câncer, ou as vacinas terapêuticas, que consistem na transferência de células imunes para os pacientes. Contudo, as imunoterapias que se baseiam na inibição do checkpoint imunológico têm ganhado visibilidade por aumentar a resposta antitumoral, ao bloquear as células que inibem a resposta imune.⁹

O Pembrolizumab e Nivolumab são drogas que têm como alvo uma proteína chamada PD-L1, "Ligador de Morte Programada 1". A PD-L1 é produzida na superfície das células cancerígenas e as torna invisíveis ao sistema imunológico. Quando PD-L1 se liga à Proteína da Morte Celular Programada (PD-1), uma proteína de ponto de verificação das células T, ocorre a morte das células T e a manutenção das células tumorais. Esses anticorpos monoclonais podem bloquear a ligação entre PD-1 e PD-L1, estimulando a resposta imunológica contra as células cancerígenas.¹⁰

O Nivolumab foi a primeira droga anti-PD1 lançada, usada para o tratamento de melanoma metastático. Trata-se de um anticorpo monoclonal humano que impede a ligação de PD-1 a PD-L1 ou PD-L2, aumentando a resposta anti-tumoral. Por sua vez, o pembrolizumab é um anticorpo monoclonal contra PD-1 com atividade aumentada em tumores que expressam o ligante PD-L1. Esses medicamentos se mostraram úteis no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de rim, câncer de bexiga, câncer de cabeça e pescoço e linfoma de Hodgkin.¹⁰

Atezolizumab, Durvalumab e Avelumab são exemplos de medicamentos que têm como alvo a proteína PD-L1, com mecanismo semelhante aos fármacos anti-PD1, impedindo a ligação a PD-1 e aumentando a resposta imune.¹⁰

Além disso, é importante salientar que a quimioterapia e a radioterapia não são substituídas pela imunoterapia por meio dos inibidores de checkpoint imunológico, mas elas são usadas em associação, gerando um alto custo para os pacientes.

Apesar de ser um grande avanço no tratamento do câncer, muitos desafios ainda devem ser enfrentados, principalmente quando se trata dos efeitos adversos imunorrelacionados. Tendo em vista que esse tratamento consiste na quebra da tolerância imunológica, existe o risco

do desenvolvimento de doenças autoimunes ou destruição de células saudáveis do organismo. Os efeitos adversos mais comuns são: diarreia, colite, *rash* cutâneo, dermatite, elevação de transaminases, hipofisite e tireoidite.⁶

O artigo “Monitorização imunológica da terapia com inibidores dos checkpoints imunológicos em pacientes com cancro do pulmão” avaliou o estado imunológico de doentes com câncer de pulmão de células não pequenas, candidatos ou já a efetuar terapêutica com inibidores de checkpoint imunológicos, anti-PD-1/PD-L1. Foram comparados os resultados com um grupo exclusivo de pacientes que foram tratados com quimioterapia. Naqueles que utilizaram inibidores do checkpoint imunológico verificou-se uma diminuição significativa nas células que expressam PD-1 e, em alguns casos, a diminuição da densidade de PD-1 foi observada em células T CD4, T CD8, Treg, células B e células NK (fazem parte da imunidade inata e da vigilância imunológica, ou seja, reagem de maneira rápida a antígenos). Relativamente ao PD-L1, verificou-se uma diminuição da sua expressão nos monócitos no grupo QT, ou seja, o grupo de pacientes que finalizaram o tratamento com quimioterapia e são candidatos a imunoterapia.¹ O artigo “Immune Checkpoint Inhibitors” também apresentou os mesmos resultados em relação ao anti PD-1.²

O artigo “Association of checkpoint inhibitor-induced toxic effects with shared cancer and tissue antigens in non-small cell lung cancer” também tratou pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com Nivolumabe ou Pembrolizumabe. Esses achados destacam o mecanismo subjacente de efeitos autoimunes tóxicos, mediados por inibidores de ponto de verificação, e descrevem a relação entre efeitos tóxicos e resposta ao tratamento.⁶

O artigo “Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer”, assim como o artigo “Monitorização imunológica da terapia com inibidores dos checkpoints imunológicos em pacientes com cancro do pulmão”, designou pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas avançado ao uso de Pembrolizumab. Os pacientes expressaram PD-L1 em pelo menos 50% das células tumorais. Comparado à quimioterapia à base de platina, o Pembrolizumab foi significativamente associado ao tempo livre de progressão, taxa de sobrevida e eventos adversos.³

O artigo “Efficacy and tolerability of anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody (avelumab) treatment in advanced thymoma” concluiu que o avelumab possui uma atividade antitumoral promissora em pacientes com tumores epiteliais tímicos avançados.⁴ Já o artigo “Biomarcadores preditivos em imuno-oncologia” concluiu que só é recomendado testar PD-L1 como um biomarcador preditivo para pembrolizumab no câncer de pulmão, sem efeito preditivo na expressão de PD-L1 no câncer colorretal e no câncer urotelial. Em outros tumores, a alta

expressão de PD-L1 está, geralmente, associada à resposta clínica e sobrevivência melhoradas, embora até pacientes com PD-L1 negativo possam se beneficiar da terapia anti-PD-1/PD-L1.⁵

O artigo “Efficacy and safety of nivolumab in japanese patients with uterine cervical cancer, uterine corpus cancer, or soft tissue sarcoma: multicenter, open-label phase 2 trial” avaliou a eficácia e a segurança do Nivolumab em pacientes com câncer cervical uterino avançado/recorrente, câncer do corpo uterino ou sarcoma de tecidos moles. No geral, o Nivolumab mostrou toxicidade aceitável, com evidência de atividade clínica no câncer de colo uterino ou corpus, mas não no sarcoma de tecidos moles.⁷

Em contrapartida, o artigo “Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer – a meta-analysis” concluiu que em pacientes com uma mutação no gene EGFR com Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas, o Nivolumab, pembrolizumab e Atezolizumab não tiveram maior eficácia que o Docetaxel. Entretanto, em pacientes sem essa mutação, os medicamentos mostraram-se efetivos, uma vez que tanto o Nivolumab quanto o Pembrolizumab prolongaram a sobrevida global do paciente em comparação com o docetaxel.⁸

6 CONCLUSÃO

Frente aos resultados obtidos, é possível concluir que os estudos com checkpoint imunológico são bastante promissores para o tratamento do câncer e aumento da sobrevida dos pacientes. Os estudos apresentados mostraram que a inibição de checkpoints imunológicos é eficaz no tratamento contra o câncer em diversos aspectos, como no i) desenvolvimento de respostas imunes antitumorais, ii) na maior sobrevida livre de progressão, em comparação com a quimioterapia, e iii) na redução da massa tumoral.²

Além disso, estudos com Avelumab mostraram atividade antitumoral promissora em pacientes com tumores epiteliais tímicos avançados,⁴ e estudos com Nivolumab apresentaram resultados positivos para pacientes com câncer cervical uterino e câncer de corpo de útero, porém não apresentou os mesmos resultados para pacientes com sarcoma de tecidos moles.⁷

Ademais, estudos em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (que já efetuam a terapêutica com inibidores de checkpoint imunológicos ou que são candidatos a ela) em comparação com pacientes que utilizaram quimioterapia, foi verificada uma diminuição significativa nas células que expressam PD-1 e PD-L1. Em alguns casos, a diminuição da densidade de PD-1 foi observada em células T CD4, T CD8, Treg, células B e células NK, já em relação ao PD-L1 verificou-se uma diminuição da sua expressão nos monócitos no grupo QT.

Por outro lado, pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas tratados com nivolumab ou Pembrolizumab mostraram efeitos autoimune tóxicos. Além disso, em pacientes com mutação no gene EGFR, esses medicamentos não foram mais eficientes que o Docetaxel, sendo que em indivíduos sem a mutação esses medicamentos mostram-se mais eficazes em aumentar a sobrevida dos pacientes.⁸

Em suma, pode-se perceber que os estudos sobre os inibidores de checkpoint imunológico vêm apresentando resultados positivos, e os avanços nesse tema nos últimos anos trouxeram grandes mudanças para o aprimoramento do tratamento contra o câncer.

REFERÊNCIAS

- 1- Bento D, Almeida J S, Couceiro P, Alves V, Santos-Rosa M, Barata F J, et al. Monitorização Imunológica da Terapia com Inibidores dos Checkpoints Imunológicos em pacientes com Cancro do Pulmão. 2018.
- 2- Hannen J B, Robert C. Immune Checkpoint Inhibitors. 2015; 55–66. doi:10.1159/000437178
- 3- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. 2016.
- 4- Rajan A, Heenry C, Thomas A, Mammen A, Perry S, O’Sullivan Coyne G, et al. Efficacy and tolerability of anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody (Avelumab) treatment in advanced thymoma. 2019.
- 5- Pereira D, Filho P. Biomarcadores Preditivos em imuno-oncologia. Acta Medica Vol. 39, N. 2 (2018)
- 6- Berner, F., Bomze, D., Diem, S., Ali, O. H., Fässler, M., Ring, S., et al (2019). Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA oncology, 5(7), 1043–1047.
- 7- Tamura K, Hasegawa K, Katsumata N, Matsumoto K, Mukai H, Takahashi S, et al. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with uterine cervical cancer, uterine corpus cancer, or soft tissue sarcoma: Multicenter, open-label phase 2 trial. Cancer Science. 2019;110(9):2894.
- 8- Lee C, Man J, Lord S, Links M, Mstat V, Mok T, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer - A Meta-Analysis. Journal of Thoracic Oncology, Volume 12, Issue 2, February 2017, Pages 171-172