

## ANÁLISE DA EFICÁCIA DO NIVOLUMAB NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS

### ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF NIVOLUMAB IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Sabrina Carvalho de Azevedo Gonçalves<sup>1</sup>  
Beatriz Silva de Oliveira<sup>1</sup>  
Daniele Valentim de Souza Lopes<sup>1</sup>

#### RESUMO

A neoplasia maligna do pulmão é um dos tipos mais comuns e graves de câncer, sendo o que mais leva ao óbito em todo o mundo. O risco para o desenvolvimento desta doença depende da interação entre a exposição ao agente e a suscetibilidade individual para seu aparecimento. Acomete mais o sexo masculino e seu principal fator predisponente é o tabagismo. O objetivo deste artigo consiste em discutir a eficácia do medicamento Nivolumab no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas e evidenciar a imunoterapia como um tratamento promissor do câncer. Para tal, foi realizado um levantamento bibliográfico, utilizando-se como descritor: fatores de risco, câncer de pulmão, câncer de pulmão de não pequenas células em livros, artigos e revistas nas seguintes bases de dados: SCIELO, ANVISA, Periódicos da CAPES, Google Acadêmico. Em seguida, foi feita uma leitura analítica para ordenar as informações e identificar o objeto de estudo. Podemos perceber que a imunoterapia é bastante promissora, não só no tratamento do câncer de pulmão, como em muitos outros. O medicamento estudado, nivolumab, obteve ótimos resultados no tratamento de CPNPC, porém é notório que ainda falta estímulo para que o mesmo seja utilizado como primeira opção no tratamento de segunda linha do CPNPC.

**Palavras-chave:** Câncer de pulmão; Câncer de pulmão de não pequenas células; Tabagismo; Imunoterapia; Nivolumab.

#### ABSTRACT

Malignant neoplasm of the lung is one of the most common and serious types of cancer, and is the most deadly in the world. The risk for the development of this disease depends on the interaction between the exposure to the agent and the individual susceptibility to its onset. It affects males more and its main predisposing factor is smoking. The objective of this article is to discuss the efficacy of the drug Nivolumab in the treatment of non-small cell lung cancer and to evidence immunotherapy as a promising treatment for cancer. For that, a bibliographic survey was carried out, using as descriptor: risk factors, lung cancer, non-small cell lung cancer in books, articles and journals in the following databases: SCIELO, ANVISA, CAPES Periodicals, Google Scholar. Then, an analytical reading was made to sort the information and identify the object of study. We can see that immunotherapy is very promising, not only in the treatment of lung cancer, but also in many others. The medicament studied, nivolumab, obtained excellent results in the treatment of NSCLC, but it is well known that there is still a lack of stimulation for it to be used as the first option in the second line treatment of NSCLC.

**Key-words:** Lung cancer; Non-small cell lung cancer; Smoking; Immunotherapy; Nivolumab

1- Unigranrio

## INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão ganhou notoriedade no âmbito científico por ser a neoplasia que mais mata no mundo, o que reflete a necessidade de novas terapias. <sup>(1)</sup>

Estimativas mostram que, ao lado dos tumores de traqueia e brônquios, o câncer de pulmão, fomenta 27.820 novos casos no Brasil para os anos de 2016/2017, sendo 17.330 em homens e 10.890 em mulheres. <sup>(1)</sup>

Tem como principal fator de risco o tabagismo, não suprimindo outros como a presença de doença pulmonar preexistente, exposição química, exposição ocupacional (radônio, asbesto, urânio, cromo, agentes alquilantes, entre outros) e histórico familiar de câncer de pulmão. <sup>(2)</sup>

Os sinais mais comuns do câncer de pulmão são: tosse, rouquidão, falta de apetite, falta de ar, fadiga, tosse com expectoração mucosa, tosse com expectoração com sangue e infecções. Morfologicamente divide-se em dois grupos principais: tumores de não pequenas células (75 a 80% do total), que tem um padrão de crescimento e de disseminação mais lento; e cânceres indiferenciados de pequenas células (cerca de 20%). <sup>(2)</sup>

Na prática clínica, os carcinomas de pulmão são classificados em carcinoma de pequenas células e carcinoma de não pequenas células. Este último compreende o carcinoma de células escamosas ou carcinoma espinocelular, adenocarcinoma e carcinoma indiferenciado de grandes células. Os patologistas têm preferido a classificação da Organização Mundial de Saúde publicada em 1999, que reconhece sete tipos maiores de câncer de pulmão: carcinoma de células escamosas, carcinoma de pequenas células, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células (neuroendócrino e não neuroendócrino), carcinoma adenoescamoso, carcinoma pleomórfico e sarcomatóide, e tumor carcinoide. <sup>(3)</sup>

O tratamento depende do tipo celular, do estágio da doença e do estado fisiológico do paciente. Em geral, o tratamento pode envolver cirurgia, radioterapia ou quimioterapia ou uma combinação dessas modalidades. <sup>(4)</sup>

Muitos agentes quimioterápicos são efetivos no tratamento do carcinoma de pulmão não pequenas células. Entre os mais ativos estão a cisplatina e a carboplatina. Geralmente, esses derivados da platina são associados a etoposide, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina e vinorelbina. Dentre os efeitos colaterais mais comuns da quimioterapia, destacam-se: náuseas, vômitos, alopecia, mielossupressão, nefrotoxicidade, parestesias, neuropatias, perda auditiva e depleção eletrolítica. <sup>(5)</sup>

Pensando na redução dos sintomas supracitados e no prolongamento da vida dos pacientes, a imunoterapia tem se destacado por ser uma terapia revolucionária que traz consigo novas esperanças para mudar o cenário desta doença no mundo atual. Nela, os medicamentos são utilizados para estimular o sistema imunológico a reconhecer e destruir células cancerosas de maneira mais eficaz. <sup>(6)</sup>

Como foco deste artigo, evidenciamos o medicamento Nivolumab, registrado pela Anvisa em abril de 2016, adotando o nome comercial de Opdivo. Este imunoterápico é indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. <sup>(7)</sup>

O objetivo do artigo consiste em discutir a eficácia do medicamento Nivolumab no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas e evidenciar a imunoterapia como um tratamento promissor do câncer.

## **METODOLOGIA**

Foi realizado um levantamento bibliográfico, utilizando-se como descritor: fatores de risco, câncer de pulmão, câncer de pulmão de não pequenas células em livros, artigos e revistas nas seguintes bases de dados: SCIELO, ANVISA, Periódicos da CAPES, Google Acadêmico. Foram selecionados artigos publicados entre 2008 e 2015 (incluindo aqueles disponíveis online em 2015 que poderiam ser publicados em 2016). Foram selecionados artigos escritos em inglês ou português. Em seguida, foi feita uma leitura analítica para ordenar as informações e identificar o objeto de estudo.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **A IMUNOTERAPIA**

Diversos tratamentos utilizados contra o câncer, tais como, cirurgia, quimioterapia e radioterapia, apresentam riscos e causam efeitos adversos podendo tornar a vida do paciente extremamente desconfortável. Por conta disto, destacamos a imunoterapia, considerada um avanço promissor segundo a Sociedade Norte-Americana de Oncologia Clínica (ASCO).<sup>(8)</sup>

É uma terapia mais eficiente por estimular o próprio organismo contra o tumor. Este dispõe de uma série de células de defesas, como os linfócitos T, que detectam e destroem células com superfícies anormais. As células cancerosas por sofrerem muitas mutações tem seus padrões de superfícies diferenciados, portanto, não são mais aceitas pelo sistema imune. Embora a maioria dos tumores serem eliminados no início, as vezes, algumas dessa células tumorais conseguem driblar a imunidade por meio de proteínas como a PD1 e sobrevivem ampliando o tumor. A imunoterapia age removendo essas proteínas, expondo as células tumorais aos linfócitos T.<sup>(9)</sup>

### **SISTEMA IMUNOLÓGICO**

O sistema imunológico é constituído por uma intrincada rede de órgãos, células e moléculas, e tem por finalidade manter a homeostase do organismo, combatendo as agressões em geral. Para tal, contamos com a imunidade inata e a imunidade adquirida. Sendo a primeira, composta de mecanismos capazes de respostas rápidas aos microorganismos. É composta por células NK, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas

e sistema complemento. Não apresenta especificidade e memória imunológica. Já a segunda, é uma resposta imune específica contra o agente agressor, caracterizada pela participação das células T e B (imunidade mediada por células) e anticorpos (imunidade humoral).<sup>(10)</sup>

As células T se originam na medula óssea vermelha e amadurecem no timo. Nele, elas se diferenciam, de acordo com os receptores expressos, em TCD4+ e TCD8+ e são selecionadas de acordo com sua característica de autotolerância central.<sup>(9)</sup>

Responsáveis pela secreção de citocinas, as quais influenciam a atividade das outras células imunes, as células T CD4+ são subdivididas em Thelper1, Thelper2 e Treguladoras. Thelper1 secreta, principalmente IFNgama, que é de suma importância para a progressão da resposta inflamatória e imune e atua na ativação de macrófagos, além de secretar IL-1. Thelper2 secreta IL-4, IL-5 e IL-13 e as Treguladoras são fundamentais para a modulação, controle e finalização da resposta imune, uma vez que atua na supressão das células T. As células T CD8+ são responsáveis pela destruição direta e indução da apoptose das células infectadas/danosas.<sup>(11)</sup>

Após serem liberadas no timo, as células T circulam do sangue para os tecidos periféricos, sendo ativadas ao reconhecerem um antígeno através da interação do TCR e do antígeno ligado ao MHC, apresentado por uma célula apresentadora de antígeno (células dendríticas, células B, macrófagos), e recebem sinais coestimulatórios da interação do CD28 (linfócito T) e moléculas coestimulatórias (B7-1, B7- 2), tornando-se células ejetoras.<sup>(9)</sup>

As células T autorreativas que, eventualmente, passam do processo de seleção negativa, podem reconhecer auto-antígenos nos tecidos periféricos e desencadear uma resposta auto-imune. A fim de evitar tal situação, o organismo possui pontos de controle imune, representado pelas vias de inibição CTLA-4 e PD. Tais vias de inibição estão sendo amplamente estudadas por constituírem um mecanismo importante para a autotolerância periférica, mas também por serem o principal mecanismo de evasão imune das células tumorais.<sup>(12)</sup>

## **VIA DO PD**

Composta pelo PD-1 (receptor de morte programada 1), um receptor imune inibitório da família do CD28, expresso principalmente em células citotóxicas e diversas células imunes tais como células B e T ativadas, monócitos, células NK e vários linfócitos tumor-infiltrativos (TILs). Este receptor interage com dois tipos de ligantes: o PD-L1 é expresso em células tumorais e outras células imunes, além de células endoteliais vasculares e células das ilhotas pancreáticas, e o PD-L2, o qual é expresso primariamente em macrófagos e células dendríticas.<sup>(13)</sup>

O ligante PD-L1, expresso à superfície celular de células dendríticas, de algumas células cancerígenas e de células endoteliais e epiteliais, ao interagir com o PD-1, induz as células a entrar em apoptose. Assim, as células malignas ao expressarem este ligante induzem as células T, que possuem o receptor PD-1, a entrar em apoptose, impedindo assim que o sistema imunitário consiga eliminá-las. Para bloquear esse artifício utilizado pelas células tumorais utiliza-se o emprego de anticorpos monoclonais contra o receptor e ligantes, constituindo uma alternativa no tratamento de vários tipos de câncer. <sup>(14)</sup>

## NIVOLUMAB

Anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano (HuMAb) que se liga ao PD-1 e bloqueia sua interação com PD-L1 e PDL2, o que potencializa as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais. É indicado em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) e para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. <sup>(7)</sup>



**Figura 1:** Bloqueio da via indutora da apoptose, PD-1, através da utilização de um anticorpo monoclonal anti-PD-1. <sup>(15)</sup>

Sua dose recomendada é de 3 mg/kg, administrada por via intravenosa a cada 2 semanas. Com categoria de risco C, não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica, já que, IgG4 humana atravessa a barreira placentária. Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos. Ainda não foram realizados estudos em populações especiais como crianças e pacientes com comprometimento renal. É importante ressaltar, que seu uso poderá desencadear efeitos autoimunes, entretanto, pesquisas indicaram eficácia e segurança aceitáveis. <sup>(7)</sup>

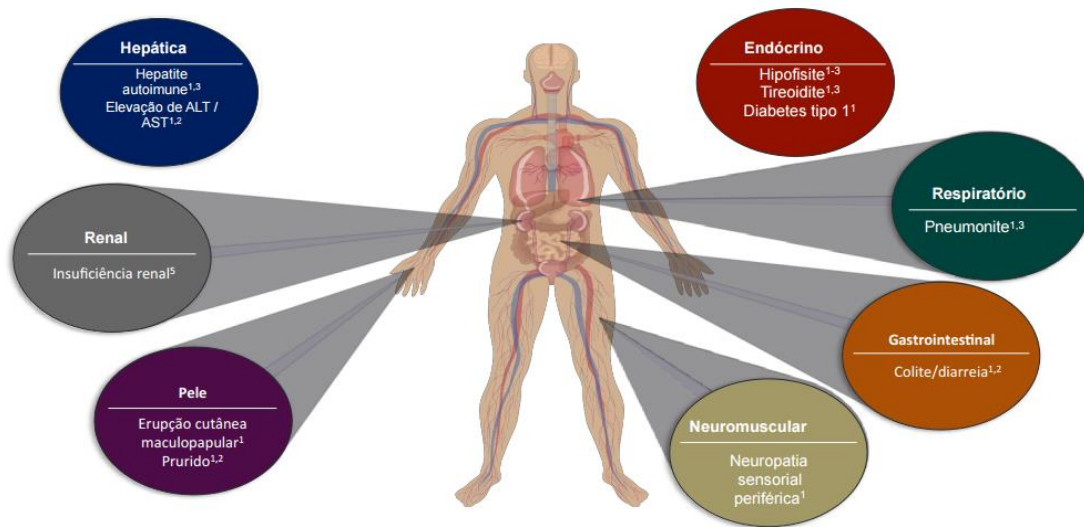


Figura 2: Efeitos adversos associados a utilização de imunoterápicos anti-PD-1 e anti-PD-L1. <sup>(16)</sup>

## ESTUDO COMPARATIVO NIVOLUMAB VERSUS DOCETAXEL

Um estudo realizado em 2015, comparou o índice de sobrevivência global, a taxa de resposta objetiva, a sobrevivência sem progressão, segurança e eficácia entre o nivolumab e docetaxel para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células não-escamoso avançado. <sup>(17)</sup>

Para o estudo, 582 pacientes foram submetidos à randomização. Possuíam idade média de 62 anos, apresentando, em sua maioria, câncer de fase IV, sendo fumantes atuais ou ex-fumantes. Destes, 287 foram tratados com nivolumab e 268 com docetaxel. O acompanhamento mínimo para a sobrevida global foi de 13,2 meses. Foi administrada uma média de 6 doses (intervalo, 1 a 52) de nivolumab e 4 doses (intervalo, 1 a 23) de docetaxel. <sup>(17)</sup>

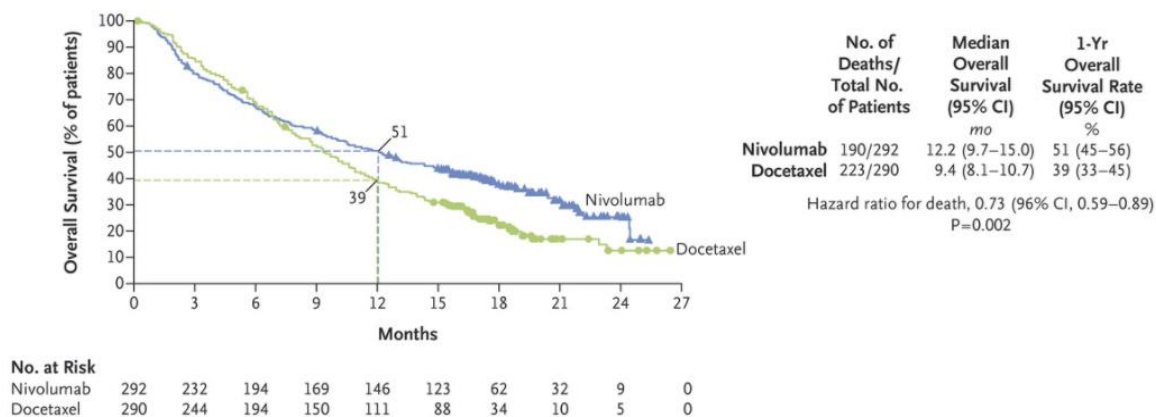
## EFICÁCIA

### Sobrevivência geral

O acompanhamento mínimo da sobrevivência global foram de 13,2 meses. Deste, a média de sobrevida global foi de 12,2, com nivolumab e 9,4 meses com docetaxel, representando

um risco de morte 27% menor com nivolumab. A taxa de sobrevivência global ao ano foi de 51% com nivolumab e 39% com docetaxel.

Podemos perceber que a sobrevivência global foi significativamente maior com o nivolumab do que com o docetaxel. <sup>(17)</sup>



**Figura 3:** Gráfico comparativo entre a sobrevivência geral, em meses, entre pacientes tratados com nivolumab e docetaxel. <sup>(17)</sup>

### SEGURANÇA

As frequências de eventos adversos de qualquer grau foram semelhantes nos dois grupos, mas menos eventos adversos de grau 3 ou 4 foram relatados com nivolumab do que com docetaxel. Os eventos adversos relacionados ao tratamento apresentaram baixa gravidade e foram menos frequentes com o nivolumab do que com o docetaxel (69% versus 88% dos pacientes apresentaram eventos de qualquer grau e 10% vs. 54% tiveram eventos de grau 3 ou 4). Os eventos adversos mais frequentemente reportados de qualquer grau relacionados ao tratamento no grupo nivolumab foram fadiga (em 16% dos pacientes), náuseas (em 12%), diminuição do apetite (em 10%) e astenia (em 10%). Os eventos adversos mais frequentes de qualquer grau no grupo docetaxel foram neutropenia (em 31% dos pacientes), fadiga (29%), náuseas (em 26%) e alopecia (em 25%). Os eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram menos frequentes no grupo do nivolumab do que no grupo do docetaxel (7% vs. 20% dos pacientes tiveram eventos de qualquer grau e 5% vs. 18% tiveram eventos de grau 3 ou 4). <sup>(17)</sup>

Evento	Nivolumab (N= 287)		Docetaxel (N= 268)	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Número de pacientes com eventos (percentual)				
Qualquer evento	199 (69)	30 (10)	236 (88)	144 (54)
Fadiga	46 (16)	3 (1)	78 (29)	13 (5)

Náusea	34 (12)	2 (1)	70 (26)	2 (1)
Diminuição do apetite	30 (10)	0	42 (16)	3 (1)
Astenia	29 (10)	1 (<1)	47 (18)	6 (2)
Diarreia	22 (8)	2 (1)	62 (23)	3 (1)
Edema periférico	8 (3)	0	28 (10)	1 (<1)
Mialgia	7 (2)	1 (<1)	30 (11)	0
Anemia	6 (2)	1 (<1)	53 (20)	7 (3)
Alopecia	1 (<1)	0	67 (25)	0
Neutropenia	1 (<1)	0	83 (31)	73 (27)
Neutropenia febril	0	0	27 (10)	26 (10)
Leucopenia	0	0	27 (10)	22 (8)

**Figura 4:** Tabela com eventos adversos relatados em pelo menos 10% dos pacientes tratados com nivolumab ou docetaxel.<sup>(17)</sup>

## CONCLUSÃO

A imunoterapia tem se destacado no tratamento do câncer, pois oferece um aumento de sobrevida ao paciente, com uma maior segurança.

O imunoterápico apresentado, nivolumab, é utilizado para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina.

Estudos relacionados ao mesmo, comprovam que ele, ao ser comparado com o docetaxel, no tratamento de segunda linha para o câncer de pulmão de não pequenas células, garante uma maior segurança e sobrevivência do paciente, relatando eventos adversos de baixa gravidade. Apenas uma pequena porcentagem de pacientes no grupo que utilizou o nivolumab relatou eventos adversos relacionados ao sistema imunológico, incluindo pneumonite. Tais eventos foram gerenciados com o uso de diretrizes de protocolo.

Conclui-se então, que o nivolumab é um medicamento promissor no tratamento do CPNPC, e é de suma importância que ele seja reconhecido e seu uso estimulado, já que, muitos ainda continuam utilizando o tratamento de segunda linha convencional, o docetaxel. Além disso, é necessário que seja garantido a toda população o direito do seu uso, já que o mesmo deve ser garantido pelo Sistema Único de Saúde desde 2016.



## REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**, Rio de Janeiro, v. 11, p. 36-37, nov. 2015.
2. INSTITUTO ONCOGUIA. **Fatores de risco do câncer de pulmão de não pequenas células**. Disponível em: <<http://www.oncoGUIA.org.br/conteudo/fatores-de-risco-do-cancer-de-pulmao-de-nao-pequenas-celulas/10177/1070/>>. Acesso em: 10 mai. 2017.
3. NOVAES, F. T. et al. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. **J. bras. pneumol**, São paulo, v. 34, n. 8, p. 595-600, ago. 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132008000800009&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008000800009&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 07 jun. 2017.
4. BARROS, ACS; BARBOSA EM; GEBRIM, LH. **Diagnóstico e tratamento do câncer de mama**, 2001. Disponível em: <[http://www.bibliomed.com.br/diretrizes/pdf/cancer\\_mama.pdf](http://www.bibliomed.com.br/diretrizes/pdf/cancer_mama.pdf)>. Acesso em: 18 abr. 2017.
5. PETER, Alexei; MENEZES, Juliana. Tratamento de manutenção em câncer de pulmão não pequenas células avançado - relato de caso. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, Porto Alebre, v. 7, n. 22, p. 117-119, out./dez. 2010.
6. MEDSCAPE. **Quais pacientes com câncer são candidatos a imunoterapia?**. Disponível em: <<https://portugues.medscape.com/verartigo/6500350>>. Acesso em: 08 jun. 2017.
7. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Bula profissional da saúde: opdivo**. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=24595912016](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=24595912016)>. Acesso em: 09 jun. 2017.
8. MOUTINHO, Sofia. Conhecimento coletivo contra o câncer. **ONCO8**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 32, p. 11-14, jul./ago. 2016.
9. D. M. J. et al. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 552-580, set./out. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n5/v50n5a08.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2017.
10. CRUVINEL, Wilson De Melo; JÚNIOR, Danilo Mesquita. Sistema imunitário - Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 50, n. 4, jul./ago. 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext)>. Acesso em: 12 jun. 2017.
11. ABBAS, Abul K; KUMAR, Vinay; FAUSTO, Nelson. **Robbins & cotran - patologia: Bases patológicas das doenças**. 7 ed. Brasil: Elsevier / Medicina Nacionais, 2005.
12. MULLARD, Asher. New checkpoint inhibitors ride the immunotherapy tsunami. **Nature Reviews Drug Discovery**, Reino Unido, v. 12, n. 7, p. 489–492, jul. 2013. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrd4066>>. Acesso em: 15 jun. 2017.
13. KIM, Joseph W; EDER, Joseph Paul. Prospects for targeting PD-1 and PD-L1 in various tumor types. **Oncology**, Williston Park, N.Y., v. 28, n. 3, p. 15-28, nov. 2014. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/med/25387682>>. Acesso em: 19 jun. 2017.
14. CHEN, Lieping; HAN, Xue. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 9, set. 2015. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/80011>>. Acesso em: 21 jun. 2017.
15. ILLUMINA. **Immunotherapy, the next generation of cancer treatment**. Disponível em: <<https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/appspotlights/ngs-immuno-oncology-application-spotlight-1170-2016-005.pdf>>. Acesso em: 09 jun. 2017.
16. FIOCRUZ. **Modulação da resposta imune adaptativa empregando anticorpos monoclonais como estratégia terapêutica contra o câncer**. Disponível em: <<https://sact.bio.fiocruz.br/images/palestras/2017/vladimir-lima-camargo-cancer-center.pdf>>. Acesso em: 02 jul. 2017.
17. BRAHMER, J. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. **The New England Journal of Medicine**, United States, v. 373, n. 2, p. 123-135, jun. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>>. Acesso em: 04 jul. 2017