



Câncer de pulmão de células não pequenas: uma análise comparativa entre imunoterapia e tratamentos convencionais

Non-small cell lung cancer: a comparative analysis between immunotherapy and conventional treatment

Cáncer de pulmón de células no pequeñas: un análisis comparativo entre la inmunoterapia y los tratamientos convencionales

Juliana Costa Silva Rabelo¹, Adryelle Suyane Bueno de Oliveira Rosa¹, Fábio de Souza da Costa¹, Giovanna Lima Gaia¹, Marcia Freiria Santana¹, Renata Aparecida Elias Dantas¹

RESUMO

Objetivo: Analisar a eficácia e a segurança de imunoterápicos isolados ou em combinação com outras terapias, em comparação com tratamentos tradicionais para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) em vários estágios e linhas de tratamento. **Métodos:** Revisão integrativa, nas bases de dados *National Library of Medicine and National Institutes of Health* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (bvs). A busca foi realizada em abril de 2025. Os descritores DeCS foram câncer de pulmão, câncer de células não pequenas e imunoterapia, e seus correspondentes em inglês com o operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão foram: publicações dos últimos 5 anos, de livre acesso, disponibilizadas na íntegra em português, inglês e espanhol. Foi utilizado o Rayyan para seleção dos artigos de maneira imparcial. **Resultados:** Este estudo analisou 30 artigos comparando imunoterapia, associado ou não a tratamentos convencionais ou terapias isoladas. Os resultados obtidos foram apresentados nos quadros 1 e 2, os quais apresentam os autores e principais achados. **Considerações finais:** Diante dos resultados analisados, concluiu-se que a escolha do imunoterápico deve considerar a histologia, o PD-L1 e os efeitos adversos associados. De forma geral, as combinações com quimioterapia são mais benéficas em comparação à utilização isolada do imunoterápico.

Palavras-chave: Imunoterapia, Câncer de pulmão, Células não pequenas.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of immunotherapeutics alone or in combination with other therapies, compared to traditional treatments for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across various stages and lines of treatment. **Methods:** Integrative review, in the National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed) and Virtual Health Library (BVS) databases. The search was carried out in April 2025. The DeCS descriptors were lung cancer, non-small cell cancer and immunotherapy, and

¹ Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília – DF.

their English counterparts with the Boolean operator “AND”. The inclusion criteria were: publications from the last 5 years, freely accessible, available in full in Portuguese, English and Spanish. Rayyan was used to select articles in an impartial manner. **Results:** This study analyzed 30 articles comparing immunotherapy, whether or not associated with conventional treatments or isolated therapies. The results obtained were presented in tables 1 and 2, which present the authors and the main findings. **Final considerations:** Given the results analyzed, it was concluded that the choice of immunotherapy must consider histology, PD-L1 and associated adverse effects. In general, combinations with chemotherapy are more beneficial compared to the isolated use of immunotherapy.

Keywords: Immunotherapy, Lung cancer, Non-small cells.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de inmunoterapéuticos solos o en combinación con otras terapias, en comparación con tratamientos tradicionales para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en diversas etapas y líneas de tratamiento. **Métodos:** Revisión integrativa, en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina y de los Institutos Nacionales de Salud (PubMed) y Biblioteca Virtual en Salud (bvs). La búsqueda se realizó en abril de 2025. Los descriptores del DeCS fueron cáncer de pulmón, cáncer de células no pequeñas e inmunoterapia, y sus homólogos en inglés con el operador booleano “AND”. Los criterios de inclusión fueron: publicaciones de los últimos 5 años, de libre acceso, disponibles íntegramente en portugués, inglés y español. *Rayyan* se utilizó para seleccionar artículos de manera imparcial. **Resultados:** Este estudio analizó 30 artículos que comparaban la inmunoterapia, asociada o no a tratamientos convencionales o terapias aisladas. Los resultados obtenidos se presentaron en las tablas 1 y 2, que presentan a los autores y principales hallazgos. **Consideraciones finales:** Dados los resultados analizados, se concluyó que la elección de la inmunoterapia debe considerar la histología, PD-L1 y los efectos adversos asociados. En general, las combinaciones con quimioterapia son más beneficiosas que el uso aislado de inmunoterapia.

Palabras clave: Inmunoterapia, Cáncer de pulmón, Células no pequeñas.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP) representa aproximadamente 85% dos casos de câncer pulmonar em todo o mundo, com baixa taxa de sobrevivência mesmo entre aqueles elegíveis para ressecção do tumor (PROVENCIO M, et al., 2024).

Paralelamente, estudos indicam que o uso de imunoterápicos em regimes perioperatórios e associados à quimioterapia pode melhorar os resultados de longo prazo (CARBONE DP, et al., 2024; PROVENCIO M, et al., 2024).

As estratégias de imunoterapia de primeira linha para o tratamento de pacientes portadores desse tipo de câncer são baseadas no uso de anticorpos monoclonais que bloqueiam a proteína PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*) de se ligar aos receptores PD-1 (*Programmed death 1*) de linfócitos T e a ativação do complexo de B7 (CD80/CD86) com o receptor CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen- 4) nessas células (CARBONE DP, et al., 2024).

Os principais imunoterápicos descritos atualmente na literatura são atezolimumab, pembrolizumab e cemiplimab, nivolumab e durvalumab, a maioria deles, inibidores de PD-L1. Ainda são raros os artigos encontrados que exploram a utilização de imunoterapia sozinha para esse tipo de câncer. Geralmente, a quimioterapia dupla baseada em platina, considerada o padrão ouro nesses tratamentos (SHI Y, et al., 2022), representa o braço controle dos experimentos ou a normalização dos estudos entre esquemas de tratamento com 2 ou mais imunoterápicos.

A definição da melhor estratégia de tratamento é crucial para o sucesso deste. Nesse sentido, conhecer os principais biomarcadores e as características clínicas do paciente pode ajudar nessa escolha, com base em características individuais (BORGHAEI H, et al., 2023).

Estudos indicam que, além da expressão de PD-L1, tanto as mutações adicionais nos genes KRAS, STK11, KEAP1 e TP53 como os parâmetros fisiológicos individuais no momento da exposição aos medicamentos podem direcionar o prognóstico nos tratamentos baseados em inibidores de *checkpoint* bem como parâmetros fisiológicos individuais no momento da exposição aos medicamentos (WEST HJ, et al., 2024; ZHOU C, et al., 2024b).

Destaca-se que o número de pacientes de CPCNP de células não-escamosas com mutação no gene KRAS, por exemplo, é superior a 25%, na população geral, e acima de 5% na população asiática (WEST HJ, et al., 2024).

Aqueles pacientes com CPCNP de células escamosas que não expressam PD-L1 representam um desafio clínico adicional por não serem elegíveis para o tratamento com inibidores de *checkpoint*. Historicamente, esse público apresenta o prognóstico menos favorável, mesmo com o uso de terapias (RECK M, et al., 2021).

Conforme Borghaei H, et al. (2023), a taxa de sobrevivência entre os pacientes com CPCNP portadores de alterações genéticas não direcionáveis à imunoterapia é baixa, e, ao longo dos últimos anos, os protocolos de tratamento de primeira linha apresentaram diversas alterações.

Associada às terapias convencionais e, com o intuito de estimular o sistema imunológico, a imunoterapia pode ser empregada no tratamento de pacientes com CPCNP em estágio avançado por meio de vacinas terapêuticas ou de vacinas alogênicas, além de inibidores de *checkpoint*, citocinas, modificadores de resposta biológica e terapia celular.

Por isso, é urgente a realização de estudos que busquem definir os melhores protocolos de aplicação para cada tipo de imunoterápico, o tempo de resposta de cada imunoterápico e a aplicabilidade de cada um deles, em uso isolado ou combinado com outros tratamentos. Adicionalmente, esses estudos devem ser capazes de analisar previamente os pacientes elegíveis e o prognóstico esperado.

Tendo isso em vista, este artigo trata-se de uma revisão integrativa, realizada com base em dados recentes, que visa analisar a eficácia e a segurança do uso de imunoterápicos, em monoterapia ou uso combinado com outros tratamentos, para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

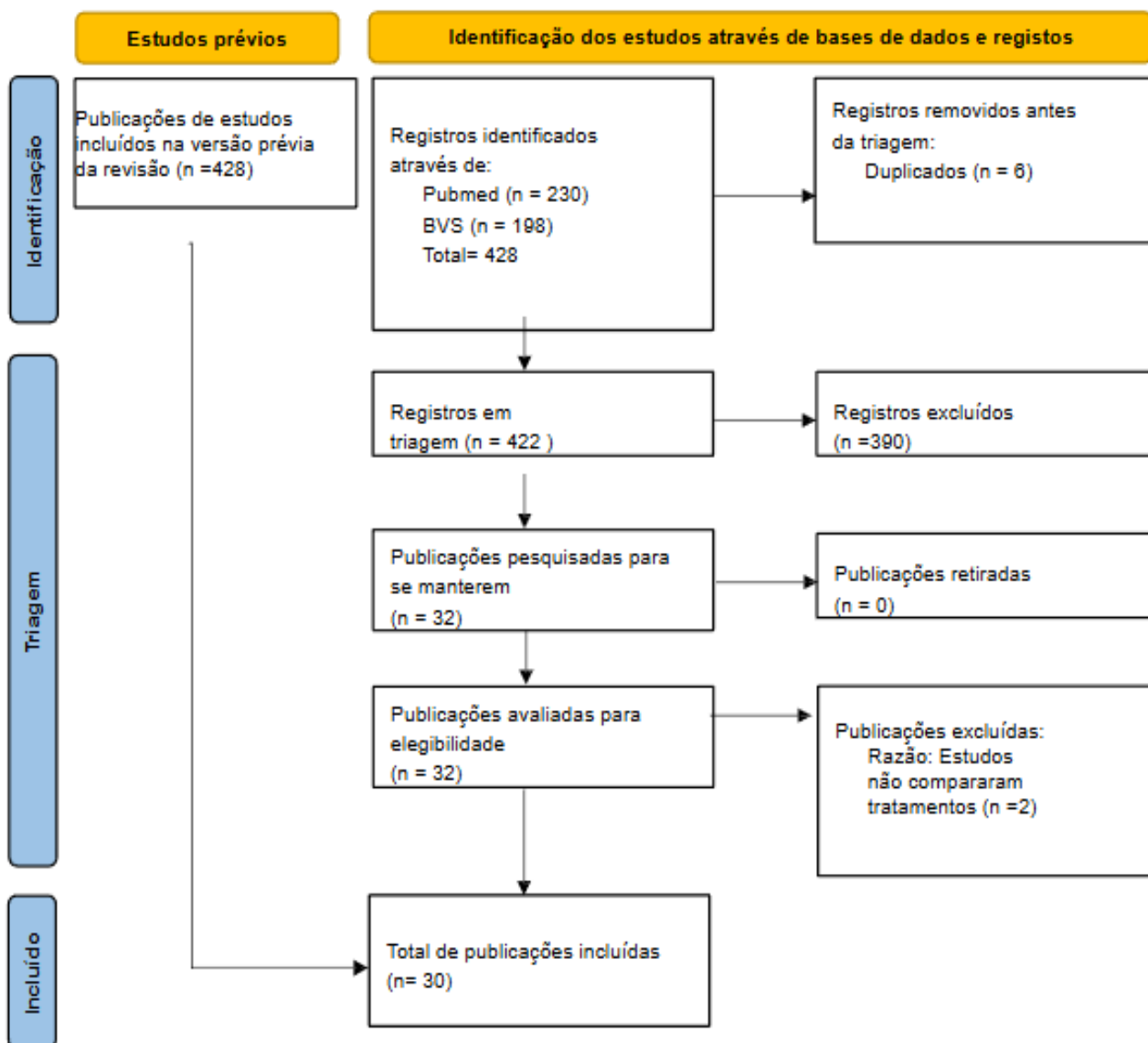
MÉTODOS

Este trabalho se propôs a compilar artigos científicos em um estudo descritivo por meio de revisão integrativa da literatura realizada em abril de 2025. A estratégia PICO foi escolhida para conceber a pergunta norteadora, sendo P: Pacientes diagnosticados com Câncer de pulmão de células não pequenas, I: Tratamento com imunoterapia (inibidores de *checkpoint* imunológico, vacinas contra o câncer, terapias com células T), C: Comparar a imunoterapia com outro tratamento e O: taxa de sobrevivência, resposta tumoral, efeitos colaterais e qualidade de vida.

Dessa forma, a questão norteadora utilizada para o trabalho foi: Em pacientes diagnosticados CPCNP, qual a eficácia e segurança do tratamento com imunoterapia (inibidores de *checkpoint* imunológico, vacinas contra o câncer ou terapias com células T) em comparação com outros tratamentos, em relação à taxa de sobrevivência, resposta tumoral, efeitos colaterais e qualidade de vida?

Foram incluídos os artigos publicados entre 2020 e 2025, em português, inglês ou espanhol, com acesso livre e texto completo, excluindo-se revisões sistemáticas, metanálises e relatos de caso. As bases de dados utilizadas foram *National Library of Medicine and National Institutes of Health* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) utilizando-se os descritores em ciências da saúde (DeCS) câncer de pulmão (*lung cancer*), células não pequenas (*non-small-cells*) e imunoterapia (*immunotherapy*), combinados pelo operador booleano "AND".

Figura 1 - Síntese da metodologia utilizada no estudo.



Fonte: Rabelo JCS, et al., 2025. Fundamentado de Page MJ, et al., 2021.

A partir da busca nas bases supracitadas, foram levantados 428 artigos, dos quais foram excluídas 6 duplicatas em primeira triagem. A segunda triagem foi realizada por meio da plataforma *Rayyan*, dos quais foram excluídos 390 artigos, resultando em 32 para análise. Ao longo do estudo foram excluídos 2 artigos, totalizando 30 resultados para análise final.

RESULTADOS

Os **Quadros 1** e **2** contêm os autores, o tipo de estudo, a amostra e os principais achados referentes à eficácia e à segurança do tratamento de CPCNP, sendo o **Quadro 1** referente aos estudos que comparam tratamento de imunoterapia em oposição a outro tratamento convencional e o **Quadro 2** referente aos estudos que comparam tratamentos de imunoterapia combinados com outros tratamentos em oposição a outro tratamento convencional.

Quadro 1 - Tratamento com imunoterapia *versus* tratamento convencional.

Nº	Autores (Ano)	Caracterização do estudo e principais achados
1	BARAMIDZE A, et al., (2024)	O ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado em múltiplos centros, avaliou a eficácia e segurança da combinação de cemiplimab (inibidor de PD-1) com quimioterapia (n=217) em comparação com quimioterapia isolada (n=110) como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) e demonstrou sobrevida significativamente maior no grupo cemiplimab mais quimioterapia (n= 217, 23,5 meses vs. 12,1 meses; HR = 0,51; IC 95%: 0,38–0,69; *P* < 0,0001), bem como na sobrevida livre de progressão com grupo Cemiplimabe + QT apresentando uma expectativa de 8,3 meses em comparação ao grupo de quimioterapia isolada com 5,5 meses (HR: 0,48 p < 0,0001). Foi observado que quase metade dos pacientes tratados com cemiplimabe + QT teve uma redução significativa do tumor, enquanto menos de um quarto no grupo de quimioterapia isolada respondeu Cemiplimabe + quimioterapia (QT): 47,9% e QT isolada: 22,7%) demonstrando um aumento substancial na eficácia antitumoral. Considerando a sobrevida livre de progressão essa foi maior no grupo cemiplimabe + quimioterapia - 10,3 meses comparado ao grupo QT isolada (6,2 meses). Cemiplimabe associado a quimioterapia mostra-se eficaz como tratamento de primeira linha em pacientes com CPCNP avançado com expressão de PD-L1 ≥1%.
2	FORDE MB, et al., (2022)	Estudo de fase 3 randomizado, aberto multicêntrico, para avaliar a eficácia e a segurança do Nivolumab neoadjuvante associado a quimioterapia (três ciclos) em comparação com a quimioterapia isolada (três ciclos) em 358 pacientes com CPCNP ressecável. Os pacientes foram alocados em 2 grupos: 179 de Nivolumab (360 mg) mais quimioterapia dupla com platina e 179 pacientes com quimioterapia dupla com platina-isoladamente (a cada 3 semanas por 3 ciclos) antes de passar por uma cirurgia definitiva. Após acompanhamento mínimo de 21 meses, a sobrevida mediana foi de 31,6 meses (intervalo de confiança de 95% [IC], 30,2 a não alcançado) com nivolumab mais quimioterapia e 20,8 meses (IC 95%, 14,0 a 26,7) apenas com quimioterapia (taxa de risco para a doença, progressão, recorrência da doença ou morte, 0,63; 97,38% IC, 0,43 a 0,91; P=0,005). Observou-se que o neoadjuvante Nivolumab associado a quimioterapia resultou em uma sobrevida significativamente mais longa em uma porcentagem maior de pacientes comparado à quimioterapia isolada.
3	GETTINGER SN, et al., (2021)	O ensaio avaliou a eficácia e segurança da combinação nivolumab + ipilimumab (n=138) <i>versus</i> nivolumab isolado (n=137) em pacientes com câncer de pulmão de células escamosas estágio IV previamente tratados e sem exposição prévia à imunoterapia e observou quanto a sobrevida global que não houve diferença significativa entre os grupos (HR = 0,87; IC 95%: 0,66–1,16; P = 0,34) bem como quanto a sobrevida mediana [10 meses (combinação) vs. 11 meses (nivolumab isolado)]. A mesma tendência pode ser observada quanto a sobrevida livre de progressão que não diferiu entre os grupos (HR = 0,80; IC 95%: 0,61–1,03; P = 0,09) com uma média de 3,8 meses para o grupo combinação comparado aos 2,9 meses para o grupo sob monoterapia. Os eventos adversos grau ≥3 foram mais frequentes com a combinação (39,5% vs. 33,3%) tendo havido maior descontinuação devido a toxicidade no grupo combinado (25% vs. 15%). A combinação foi associada a maior toxicidade sem benefício significativo na sobrevida ou resposta.
4	LU S, et al., (2021)	Ensaio clínico randomizado, aberto, de fase 4 que analisou 504 pacientes predominantemente chineses com câncer de pulmão de células não pequenas avançado. No estudo foram relatadas taxas de risco (HR) para sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS) para avaliar a eficácia do nivolumabe em comparação com o docetaxel, sendo: O valor de 1 indica que não há diferença no risco entre os dois grupos. Menos de 1 sugere risco menor do evento ocorrer na comparação entre os grupos e maior que 1 indica um risco maior. Após 2 anos, a taxa de risco (HR) para OS foi de 0,64 para pacientes com CPCNP escamoso e de 0,84 para pacientes com CPCNP não escamoso, indicando um benefício de sobrevida consistente em diferentes histologias.
5	MAKHARADZE T, et al., (2023)	Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com o objetivo de comparar cemiplimabe mais quimioterapia com placebo mais quimioterapia em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado (CPCNP). A população abrangeu 466 pacientes com histologia escamosa ou não escamosa, sendo tratados por 108 semanas ou até que ocorresse a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O estudo destacou melhora na taxa de sobrevida livre de progressão (PFS) com uma média de 8,2 meses para a terapia combinada de cemiplimabe e quimioterapia. A combinação também demonstrou melhora na sobrevida global (OS) em comparação com a quimioterapia, com uma média de 21,1 meses <i>versus</i> 12,9 meses.
6	PARK K, et al., (2021)	Ensaio clínico aberto, multicêntrico e randomizado de fase 3 que comparou avelumabe e docetaxel em 529 pacientes. O estudo relatou que pacientes tiveram resultados de sobrevida global (OS) diferentes quando tratados com avelumabe em comparação com o docetaxel no período de 2 anos: População PD-L1+: a taxa de OS avelumab foi de 29,9% em comparação com 20,5% para docetaxel. População PD-L1 de 50% ou mais: a taxa de OS avelumab foi de 6,4% em comparação com 17,7% para docetaxel. População PD-L1 de 80% ou mais: a taxa de OS avelumab foi de 40,2% para avelumabe em comparação com 20,3% para docetaxel. Dessa forma, o avelumab mostrou melhores resultados em subgrupos específicos com maior expressão de PD-L1.

Nº	Autores (Ano)	Caracterização do estudo e principais achados
7	PASSARO A, et al., (2024)	Estudo clínico randomizado, global, de fase III, com 657 pacientes, que comparou os efeitos do uso combinado de amivantamab, lazertinibe e quimioterapia e o uso de quimioterapia isolada em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado apresentando mutação no gene do receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR). Os pacientes foram distribuídos em três grupos: amivantamab + lazertinibe + quimioterapia; amivantamab + quimioterapia; e quimioterapia isolada. Os braços que utilizaram amivantamab + quimioterapia e/ou lazertinibe apresentaram melhores taxas de sobrevida livre de progressão (PFS) que o grupo que utilizou apenas quimioterapia. Em relação à segurança, foi identificado um aumento na incidência de eventos tromboembólicos venosos de grau 1 e 2 no grupo que recebeu a combinação dos três tratamentos.
8	PETERS S, et al., (2022)	Estudo clínico de fase 3, exploratório, randomizado, com 234 designados para o braço de atezolizumabe e 237 para o braço de quimioterapia. As taxas de sobrevida livre de progressão (PFS) aos 12 meses foram de 24% para atezolizumabe <i>versus</i> 7% para quimioterapia e aos 18 meses, 14% <i>versus</i> 1%, respectivamente. Já a probabilidade de sobrevida global (OS) foi de 52% para atezolizumabe <i>versus</i> 42% para quimioterapia e, aos 18 meses, foi de 42% <i>versus</i> 28%. O estudo também analisou os resultados com base nos tipos de histologia: Para histologia de células não escamosas os pacientes apresentaram benefício do atezolizumabe em comparação com a quimioterapia, com <i>Hazard ratio</i> (HR) de 0,65. Já para histologia de células escamosas os pacientes não mostraram benefícios do atezolizumabe, com taxa de risco de 1.
9	RECK M, et al., (2020)	Ensaio clínico randomizado de fase 3, aberto e multicêntrico que teve como objetivo avaliar a segurança e os desfechos de três braços em 1.202 pacientes com CPCNP de células não escamosas: Braço ABCP: Atezolizumabe + Bevacizumabe + Carboplatina + Paclitaxel, Braço ÁCP: Atezolizumabe + Carboplatina + Paclitaxel e Braço BCP: Bevacizumabe + Carboplatina + Paclitaxel. A combinação ABCP demonstrou uma melhora na sobrevida livre de progressão (PFS) em comparação com o regime BCP: redução de 41% no risco de progressão da doença ou morte para pacientes que recebem ABCP em comparação com aqueles que recebem BCP. Em relação à sobrevida global (OS), o estudo sugere uma redução de 24% no risco de morte para pacientes tratados com ABCP em comparação com aqueles que receberam BCP. Os pacientes também indicaram que a adição de atezolizumabe à quimioterapia resultou em melhor qualidade de vida.
10	RECK M, et al., (2021)	Ensaio clínico de fase 3 randomizado aberto, usando pembrolizumab em monoterapia (154 pacientes) <i>versus</i> platina-quimioterapia (151 pacientes) de um total de 305 pacientes com CPCNP previamente não tratados. A taxa de sobrevida geral de 5 anos no grupo de Pembrolizumab (31,9%) foi aproximadamente o dobro da observada no grupo de quimioterapia (16,3%), e a mediana foi mais de 1 ano maior no grupo de Pembrolizumab (26,3 meses) do que no grupo de quimioterapia (13,4 meses; taxa de risco, 0,62; 95% de IC, 0,48 a 0,81). Além do aumento na sobrevida geral (OS), os pacientes que receberam pembrolizumab mostraram menos efeitos adversos graves (31,2% vs 53,3% com quimioterapia).
11	SHI Y, et al., (2022)	O ensaio clínico de fase 3, aberto, randomizado e multicêntrico com 290 pacientes, sobre o uso de Sintilimab <i>versus</i> docetaxel como tratamento de segunda linha em câncer de pulmão não pequenas células escamoso avançado ou metastático mostrou benefício de sobrevivência estatisticamente significativo no uso do Sintilimab (200 mg a cada 3 semanas avaliando n=145) sobre o docetaxel (75 mg/m ² a cada 3 semanas n=135) como tratamento de segunda linha em pacientes chineses com sqNSCLC avançado ou metastático. O Sintilimab demonstrou melhora significativa na sobrevida dos pacientes (mediana de 11,79 meses vs. 8,25 meses com docetaxel; HR: 0,74; IC 95%: 0,56-0,96; *P* = 0,025) com menos efeitos adversos (18,1% vs. 36,2% com docetaxel). Sintilimab pode ser uma nova opção de tratamento para pacientes com sqNSCLC localmente avançado ou metastático que tiveram progressão ou recorrência da doença após ou foram intoleráveis à quimioterapia de primeira linha à base de platina. Estudo realizado em 39 centros médicos chineses.
12	WANG C, et al., (2023)	Ensaio clínico randomizado de fase 3, multicêntrico, com análise de subpopulação específica de 97 pacientes chineses com o objetivo de avaliar a combinação de nivolumabe e quimioterapia em comparação com a quimioterapia isolada em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. Dos 97, 44 foram designados para o braço de nivolumabe mais quimioterapia, enquanto 53 foram designados para o braço de quimioterapia. A mediana da sobrevivência sem eventos (EFS) para pacientes recebendo nivolumabe mais quimioterapia não foi alcançada (NR), indicando que uma quantidade significativa de pacientes não apresentou progressão da doença durante o período de acompanhamento. Já o grupo que recebeu apenas quimioterapia teve uma mediana de EFS de 13,9 meses com uma taxa de risco de 0,47. Após 3 anos, as taxas de EFS foram de 59% para o grupo de nivolumabe mais quimioterapia e 35% para o grupo de quimioterapia.
13	WANG J, et al., (2024)	Estudo aberto, randomizado, multicêntrico e de fase 3 projetado para avaliar a eficácia e a segurança do tislelizumabe em combinação com quimioterapia para 360 pacientes com câncer de pulmão escamoso avançado de células não pequenas. A população foi dividida nos seguintes braços: Braço A: Tislelizumab mais paclitaxel e carboplatina, Braço B: Tislelizumab mais nab-paclitaxel e carboplatina e Braço C: Paclitaxel e carboplatina sozinhos. Os braços A e B melhoraram significativamente a sobrevida livre de progressão (PFS) em comparação com o braço C, com taxas de risco (HR) de 0,45 (IC 95% 0,33-0,62) e 0,43 (IC 95% 0,31-0,60), respectivamente. Em relação à sobrevida geral (OS), as taxas de risco para os braços A e B em comparação com o braço C foram 0,68 (IC 95% 0,46-1,01) e 0,75 (IC 95% 0,50-1,12), respectivamente, indicando tendência de melhora na sobrevida.

Fonte: Rabelo JCS, et al., 2025.

Quadro 2 - Tratamento convencional combinado com imunoterapia *versus* tratamento convencional.

Nº	Autores (Ano)	Caracterização do estudo e principais achados
1	ALTAN M, et al., (2024)	Ensaio clínico aberto randomizado, de centro único, fase 3, com 250 amostras de sangue de 119 pacientes que nunca usaram imunoterápicos previamente e, no máximo, um tipo de quimioterapia. Pacientes foram tratados com o uso combinado de ipilimumab (1mg/Kg a cada 6 semanas) e de nivolumab (3mg/Kg (I+N) a cada 2 semanas), por 12 semanas (terapia de indução). Efeitos adversos imunorrelacionados de grau ≥ 2 foram correlacionados positivamente à menor riqueza de células T no sangue periférica. Ao contrário, a melhor resposta à terapia foi correlacionada positivamente à maior diversidade de células T no sangue periférico ($p=0,04$) e foi diretamente proporcional à magnitude da resposta ($p=0,03$).
2	BORGHAEI H, et al., (2023)	Ensaio clínico comparativo randomizado, com 540 pacientes, grupo controle com a melhor terapia disponível. Após 19,5 meses, não foi observada melhora significativa de sobrevivência global nos pacientes com CPCNP de células não-escamosas tratados com até 4 ciclos de terapia por quimioterapia baseada em duplete de platina do tipo histológica + nivolumab (360mg intravenoso a cada 03 semanas) e aqueles tratados com até 4 ciclos de quimioterapia somente [mediana OS 18,8 <i>versus</i> 15,6 meses I [(HR) 0,86, 95,62% IC 95% 0,69-1,08, P= 0,1859]. Uma análise exploratória de pacientes CPCNP de células escamosas também detectou benefício nesse tipo de tratamento (mediana OS 18,3 <i>versus</i> 12,0 meses, HR 0,69, 95% IC 0,50-0,97).
3	BORGHAEI H, et al., (2024)	Ensaio clínico comparativo randomizado, com 577 pacientes, fase 3, braço duplo, grupo controle com a melhor terapia disponível. Uso combinado de sitravatinib (110mg uma vez ao dia, via oral) + nivolumab (240mg intravenoso a cada 2 semanas ou 480mg a cada 4 semanas) <i>versus</i> docetaxel (75 mg/m ² intravenoso a cada 03 semanas) em pacientes com CPCNP de células não-escamosas, em estágio avançado, resistentes a inibidor de "checkpoint" (≥ 4 meses de uso sem progressão). O grupo sitra +nivo não demonstrou melhora significativa na OS em relação aos pacientes tratados com docetaxel [mediana OS, 12,2 <i>versus</i> 10,6 meses; (HR) 0,86, 95% intervalo de confiança (IC) 0,70-1,05; P=0,144] em pacientes previamente tratados com quimioterapia ou quimioterapia + imunoterapia.
4	CARBONE DP, et al., (2024)	Ensaio clínico comparativo randomizado, com 719 pacientes, fase 3, grupo controle com a melhor terapia disponível. Os pacientes foram tratados com o uso combinado dos imunoterápicos nivolumab (360mg intravenoso a cada 03 semanas) e ipilimumab (1mg/Kg intravenoso a cada 06 semanas) associados a quimioterapia baseada em duplete de platina (intravenoso em dois ciclos a cada 3 semanas). Ambos os tratamentos tiveram a opção de manutenção de premetrexed (500mg/m ² a cada 03 semanas) para a população com células escamosas no tumor. Apresentaram respectivamente: OS de 15,8 meses (IC95% 9,5-12,7) <i>versus</i> 11 meses (IC 95% 9,5- 12,7), independente da histologia e da expressão de; taxa de OS: 21% <i>versus</i> 16%; FL: 12% <i>versus</i> 5%; ORR: 38% <i>versus</i> 25%, com resposta completa de 4% e 1%; mediana Ddr: 12, 4 meses (95% CI 8.7-20.2) <i>versus</i> 5.6 meses (95% IC 4.4- 7.1).
5	DAMONTE A, et al., (2025)	Estudo retrospectivo, observacional e descritivo, realizado em centro único de alto volume na Argentina (jan/2023 a mar/2024), avaliou a eficácia e segurança da neoadjuvância com nivolumabe (360 mg) + quimioterapia baseada em platina por três ciclos em 9 pacientes com CPNPC ressecável (estágios IB ≥ 4 cm a IIIB), ECOG 0–1 e sem mutações em EGFR/ALK. Oito pacientes foram operados, com taxa de ressecção completa (R0) de 100% e resposta patológica completa (RPC) de 37,5%. A taxa de pneumonectomia foi de 12,5%, com mediana de tempo cirúrgico de 144 min e estadia hospitalar de 4 dias. Houve uma única complicação pós-operatória. Todos os pacientes operados estavam vivos e livres de doença no momento da análise. Os resultados foram consistentes com o estudo CheckMate 816 e o subgrupo japonês, sugerindo que a neoadjuvância com nivolumabe + quimioterapia é eficaz, segura e cirurgicamente viável nesta população argentina com CPNPC ressecável.
6	GARON EB, et al., (2023)	O estudo de fase 3 do POSEIDON, global, randomizado e aberto, avaliou 1013 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) metastático, sem tratamento prévio para a doença. Os participantes foram randomizados em três grupos: tremelimumabe em combinação com durvalumab e quimioterapia, durvalumab associado a quimioterapia ou quimioterapia isolada. Os dados demonstraram que a combinação de tremelimumab, durvalumabe e quimioterapia melhorou significativamente a sobrevida geral e a sobrevida livre de progressão em comparação com a quimioterapia isolada. Ademais, os relatos dos pacientes indicaram melhores desfechos relacionados à qualidade de vida nos grupos que receberam a combinação de imunoterapia e quimioterapia, além disso, esses grupos também apresentaram uma deterioração mais tardia dos sintomas e da qualidade de vida em relação ao grupo que recebeu apenas quimioterapia.

Nº	Autores (Ano)	Caracterização do estudo e principais achados
7	JOHN T, et al., (2022)	Subanálise post hoc da população asiática (Japão e China) do estudo de fase 3 CheckMate 9LA avaliou 58 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, sem tratamento prévio e sem mutações em EGFR ou ALK. Os pacientes foram randomizados 1:1 para nivolumabe + ipilimumabe combinado a dois ciclos de quimioterapia à base de platina ou para quimioterapia isolada por quatro ciclos. Na subpopulação asiática, a combinação imunoterapia + quimioterapia mostrou benefícios significativos: mediana de sobrevida global (OS) não atingida vs. 13,3 meses (HR = 0,33; IC 95%, 0,14–0,80), a OS em 1 ano de 93% vs. 60%; sobrevida livre de progressão (PFS) de 8,4 vs. 5,4 meses (HR = 0,47; IC 95%, 0,24–0,92), e taxa de resposta objetiva (ORR) de 57% vs. 23%. O perfil de segurança foi manejável, com eventos adversos de grau 3–4 em 57% (combinação) vs. 60% (quimioterapia), sem mortes relacionadas ao tratamento no grupo de combinação. A principal limitação foi o pequeno número de pacientes e o caráter exploratório da análise.
8	NEAL J, et al., (2024)	Realizou-se um ensaio clínico randomizado, fase 3 com 366 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) metastático, que visou avaliar a segurança e eficácia da combinação de atezolizumabe com cabozatinibe em comparação ao tratamento com docetaxel isolado. Os dados demonstraram uma mediana de sobrevivência geral de 10,7 meses para o grupo combinado em relação a 10,5 meses para o grupo isolado. Quanto à sobrevida livre de progressão, o grupo da combinação apresentou uma mediana de 4,6 meses, enquanto o grupo do docetaxel isolado teve uma mediana de 4 meses. Em suma, ficou evidente que o estudo não demonstrou melhorias significativas na sobrevida geral com a combinação de atezolizumab e cabozatinib em comparação com o docetaxel, no entanto, observou-se uma discreta melhora numérica na sobrevida livre de progressão, o que pode justificar investigações adicionais.
9	PASSARO A, et al., (2024)	Estudo clínico randomizado, global, de fase III, com 657 pacientes, que comparou os efeitos do uso combinado de amivantamab, lazertinibe e quimioterapia e o uso de quimioterapia isolada em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado apresentando mutação no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Os pacientes foram distribuídos em três grupos: amivantamabe mais lazertinibe e quimioterapia, amivantamabe mais quimioterapia e quimioterapia isolada. Os braços que utilizaram amivantam com quimioterapia e/ou com lazertinibe apresentaram melhores taxas de sobrevida livre de progressão que o grupo que utilizou apenas quimioterapia. Em relação à segurança, foi identificado um aumento na incidência de eventos tromboembólicos venosos de grau 1 e 2 no grupo que recebeu a combinação de amvintamabe com lazertinibe e quimioterapia.
10	PETERS S, et al., (2025)	Análise agrupada dos estudos de fase 3 CheckMate 227 Parte 1b e CheckMate 9LA avaliou 637 pacientes CPNPC metastático e PD-L1 <1%, sem alterações em EGFR/ALK, tratados em primeira linha com nivolumabe + ipilimumabe com ou sem dois ciclos de quimioterapia (n=322) versus quimioterapia isolada (n=315). Com mediana de seguimento de 73,7 meses, a combinação demonstrou melhora significativa na sobrevida global (OS) (HR=0,64), com OS mediana de 17,4 vs 11,3 meses e taxa de OS em 5 anos de 20% vs 7%. Também houve benefício em sobrevida livre de progressão (PFS) (HR=0,72), mediana de 5,4 vs 4,9 meses e taxa de PFS em 5 anos de 9% vs 2%. A taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 29% vs 22%, com duração mediana da resposta de 18,0 vs 4,6 meses; 25% dos respondentes na combinação mantiveram resposta em 5 anos versus 2% na quimioterapia. O benefício foi consistente em subgrupos clínicos relevantes, como pacientes com metástases cerebrais. O perfil de segurança foi considerado manejável, sem novos sinais. Os dados apoiam a combinação como opção de primeira linha para pacientes com CPNPC metastático e PD-L1 <1%, população de alta necessidade clínica não atendida.
11	PROVENCIO M, et al., (2024)	Estudo clínico randomizado, com 46 pacientes, de fase 2. Antes da cirurgia: três ciclos com a aplicação intravenosa do neoadjuvante nivolumab (360mg intravenoso) com paclitaxel (200mg/m2 intravenoso) e carboplatina (área sob a curva (AUC) 6 mg/mL por minuto, intravenoso). Após a cirurgia: tratamento com nivolumab, em monoterapia, durante 1 ano (240 mg a cada 2 semanas por 4 meses), seguido de 480 mg a cada 4 semanas por 8 meses. Após dois anos, a PFS na população com a intenção de tratar (ITT) foi de 77,1% (95% CI 59,9–87,7) e OS foi >92%. Após 36 meses, a sobrevivência livre de Progressão foi de 81,9% (95% IC 66,8–90,6) na ITT e a sobrevivência global foi de 91,0% (95% IC 74,2–97,0). Após 5 anos, excluindo os pacientes que morreram por causas não relacionadas ao câncer de pulmão, a PFS foi de 75, 8% (95% IC 60,6–58,8) e a OS foi de 82,2% (95% IC 67,6–90,7).
12	SENAN S, et al., (2022)	Análise exploratória post hoc do ensaio randomizado, duplo-cego, multicêntrico e internacional de fase 3 PACIFIC avaliou o benefício de durvalumabe (10 mg/kg IV a cada 2 semanas) versus placebo em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPCNP) estágio IIIA-N2 irresecável, sem progressão após quimiorradioterapia. Na população IIIA-N2, durvalumabe demonstrou benefício significativo em sobrevida livre de progressão (HR = 0,46; IC 95%, 0,33–0,65) e sobrevida global (HR = 0,56; IC 95%, 0,39–0,79), com perfil de segurança controlável. A análise envolveu 713 pacientes (476 no braço durvalumabe e 237 no placebo), randomizados na proporção 2:1. Por se tratar de uma análise post hoc e exploratória, há limitações na robustez das conclusões para subgrupos específicos.

Nº	Autores (Ano)	Caracterização do estudo e principais achados
13	SUGAWARA S, et al., (2023)	Foi realizado um estudo global de fase 3 com 50 pacientes japoneses com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), sem tratamento prévio, randomizados em dois grupos: um recebeu pembrolizumab mais carboplatina e quimioterapia (paclitaxel/ nab-paclitaxel), ou placebo associado à mesma quimioterapia para investigar a eficácia e segurança destas opções como primeira linha de tratamento. Nesse contexto, o tratamento com pembrolizumab demonstrou melhores resultados de sobrevivência geral e sobrevivência livre de progressão, com uma mediana de 17,3 meses, enquanto o grupo com placebo apresentou uma mediana de 11 meses. Além disso, foram analisados os eventos adversos, onde foram destacados que 86 pacientes do grupo de pembrolizumab mais quimioterapia apresentaram eventos adversos, em relação a 75 no grupo placebo mais quimioterapia. Apesar da maior incidência de efeitos adversos no grupo da imunoterapia, os eventos foram, em geral, manejáveis e bem tolerados. Concluiu-se que a adição de pembrolizumab à quimioterapia como tratamento de primeira linha proporciona benefícios clínicos relevantes, com perfil de segurança aceitável, superando os riscos para a maioria dos pacientes.
14	WEST HJ, et al., (2022)	Ensaio clínico comparativo randomizado, com 1202 pacientes, fase 3, grupo controle com a melhor terapia disponível. O grupo com tratamento combinado de Atezolizumab (A) (1200mg injetável) e Bevacizumab (B) (15mg/kg injetável) paralelamente a 4-6 ciclos de quimioterapia por carboplatina (C) (6mg/mL/min injetável) e paclitaxel (P) (200mg/m ² injetável), aplicados a cada 21 dias, apresentou resultados significativamente melhores (HR< 1,0; IC 95%) do que os grupos tratados com ACP ou BCP, e esse, em relação a BCP, para os portadores de CPCNP de células não escamosas, nível IV, metastático, com mutações nos genes KRAS, STK11, mKEAP1 e/ou mTP53, selecionados randomicamente. Os pacientes com mSTK11 ou mKEAP1 obtiveram os piores prognósticos em todos os tratamentos em relação àqueles mTP53 positivos. No entanto, os portadores de mKRAS demonstraram, de modo geral, melhor OS e PFS do que o grupo sem mutação no gene KRAS.
15	ZHOU C, et al., (2023)	Foi conduzido um estudo de fase 3 do CaMEL, randomizado, aberto e multicêntrico, com o objetivo de avaliar a eficácia do camrelizumab em combinação com carboplatina e pemetrexede no tratamento de 419 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). Os resultados demonstraram que os pacientes tratados com a combinação de camrelizumab e quimioterapia apresentaram uma sobrevida geral de 27,1 meses, em comparação com os pacientes que receberam apenas quimioterapia, que apresentaram uma taxa de sobrevivência de 19,8 meses. Ademais, a imunoterapia combinada à quimioterapia resultou em uma melhor sobrevida livre de progressão, com 11 meses de mediana, superior àquela observada da quimioterapia isolada que foi de 6,5 meses.
16	ZHOU C, et al., (2024)	Ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico de fase 3, que incluiu 412 pacientes. Avaliou o uso de camrelizumab associado à quimioterapia (carboplatina e pemetrexede) versus quimioterapia isolada como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas células (CPCNP) avançado, não-escamoso, sem alterações em EGFR ou ALK. Com seguimento mediano de 65,2 meses, a combinação demonstrou benefício significativo e duradouro em sobrevida global (OS), com mediana de 27,1 meses versus 19,8 meses com quimioterapia isolada, e taxa de OS em 5 anos de 31,2% versus 19,3%, respectivamente. Houve também melhorias em sobrevida livre de progressão (PFS), na taxa de resposta objetiva (ORR) e duração da resposta (DoR). Eventos adversos de grau ≥3 foram mais frequentes no grupo de combinação (71,2% vs 49,3%).
17	ZHOU C, et al., (2024)	Ensaio clínico comparativo randomizado, com 809 pacientes, fase 3, grupo controle com a melhor terapia disponível. Os pacientes tratados com 4 ciclos de quimioterapia por carboplatina e nab-paclitaxel (intravenoso em ciclos de 3 semanas) e outro nas mesmas condições, com a adição de serplulimab (4,5 mg/kg intravenoso). Avaliação ao final de 8,9 meses de tratamento (primeiro interim) e reavaliação 8 meses depois (segundo interim). Ao todo, 76% pacientes descontinuaram o tratamento, 40,8% deles devido à progressão da doença e 12,3% deles por eventos adversos não relacionados à imunoterapia. Ao final do segundo interim, observou-se significativa diferença na OS do grupo com serplulimab em relação ao grupo controle (HR 0,73, 95% IC 0,58–0,93; p = 0,010). Além disso, os ganhos na PFS nos pacientes tratados com imunoterapia+quimioterapia foram mantidos (HR 0,53, IC 95% 0,42–0,67).
18	ZHOU HQ, et al., (2024)	Foi conduzido um estudo multicêntrico de fase 3 com 315 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) sem tratamento prévio, com o objetivo de investigar a eficácia e a segurança da combinação do gefitinibe (um inibidor da tirosina quinase do gene receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR-TKI), com o anlotinibe (um inibidor da multiquinase), em comparação ao uso isolado de gefitinibe com placebo. Nessa perspectiva, observou-se que a associação de gefitinibe e anlotinibe melhorou significativamente a sobrevivência livre de progressão em comparação com o gefitinibe com placebo. Todavia, essa combinação esteve associada a maiores eventos adversos de grau 3 ou superior, ocorrendo em aproximadamente 50% dos pacientes, em comparação com 31% no grupo que recebeu apenas gefitinibe. E por fim, o estudo demonstrou que pacientes com outras questões como metástases cerebrais ou alta carga de mutação tumoral apresentaram melhores resultados da terapia combinada dos dois imunoterápicos.

Fonte: Rabelo JCS, et al., 2025.

DISCUSSÃO

A imunoterapia tem se consolidado como uma estratégia fundamental no tratamento CPCNP, com diversos estudos demonstrando seus benefícios em diferentes estágios da doença. O estudo Camel, realizado na China, evidenciou que a combinação de camrelizumab com quimioterapia (carboplatina e pemetrexede) proporcionou um benefício clinicamente significativo na sobrevida global (OS mediana de 27,1 meses vs. 19,8 meses), além de melhorias na sobrevida livre de progressão (PFS), taxa de resposta objetiva (ORR) e duração da resposta (DoR), em comparação com a quimioterapia isolada (ZHOU C, et al., 2024a). Ainda de acordo com Zhou C, et al., (2023), mesmo com uma alta taxa de *crossover* do grupo controle para monoterapia com camrelizumab (45,9%), o benefício na sobrevida global (OS) manteve-se significativo após um ajuste, com um perfil de segurança manejável, embora com maior incidência de eventos adversos hematológicos de grau ≥ 3 . No entanto, esses achados têm aplicabilidade limitada à população chinesa. Em outra abordagem, John T, et al., (2022) e Peters S, et al., (2025), avaliaram uma análise agrupada dos ensaios *CheckMate 227 Parte 1b* e *CheckMate 9LA* a combinação de nivolumabe e ipilimumabe, com ou sem quimioterapia, em pacientes com CPCNP metastático ou recorrente e expressão de PD-L1 $< 1\%$. Foi observado em um acompanhamento mediano de 73,7 meses, que a combinação mostrou benefício duradouro na OS (17,4 vs. 11,3 meses) e uma taxa de OS em 5 anos de 20% *versus* 7%, além de melhorias na PFS, ORR e duração da resposta (DoR). Esses resultados foram consistentes em subgrupos, como pacientes com metástases cerebrais ou histologia escamosa, e foram corroborados por uma subanálise na população asiática, que incluiu 58 pacientes e demonstrou benefícios significativos em sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS) e taxa de resposta objetiva (ORR), com perfil de segurança manejável.

O tratamento neoadjuvante também tem ganhado destaque, como demonstrado por um estudo retrospectivo em uma subpopulação argentina, que avaliou a combinação de nivolumabe com quimioterapia à base de platina em pacientes com CPCNP ressecável (estágios IB a IIIA e alguns IIIB) (DAMONTE A, et al., 2025). Embora pequeno (9 pacientes, 8 operados), o estudo mostrou uma taxa de ressecção completa (R0) de 100% e uma taxa de resposta patológica completa (RPC) de 37,5%, com resultados cirúrgicos favoráveis, incluindo baixa taxa de pneumotomias e curta estadia hospitalar, sem comprometer a segurança da cirurgia. Para pacientes com CPCNP estágio III irressecável sem progressão após quimiorradioterapia (QRT), Senan S, et al., (2022), fizeram uma análise exploratória do estudo PACIFIC e avaliou o imunoterápico durvalumabe *versus* placebo, mostrando melhora significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) (HR = 0,46) e na sobrevida global (OS) (HR = 0,56), com perfil de segurança controlável, embora seja uma análise de subgrupo (IIIA-N2) e não conclusiva para essa população específica.

Ao avaliar o potencial de combinações terapêuticas, Zhou C, et al. (2024b) demonstraram que a combinação de quimioterapia com serplulimab reduziu o risco de progressão e morte em 47% em pacientes com CPCNP de células escamosas, com ganhos notáveis na sobrevida livre de progressão (PFS), especialmente em pacientes PD-L1 positivos (TPS $\geq 50\%$). Além disso, a combinação de nivolumabe, ipilimumabe e quimioterapia mostra-se eficaz como terapia de primeira linha, independentemente da expressão de PD-L1 ou da histologia (CARBONE DP, et al., 2024). Altan M, et al. (2024) observou que pacientes previamente tratados com quimioterapia seguida de nivolumabe e ipilimumab apresentaram maior diversidade de células T no sangue periférico, correlacionando-se com menor toxicidade imunorrelacionada e maior resposta terapêutica (BORGHAEI H, et al., 2024). Uma análise exploratória de Borghaei H, et al. (2023) também destacou a superioridade da combinação de nivolumabe e quimioterapia em pacientes com CPCNP escamoso, com melhora na sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS), taxa de resposta objetiva (ORR) e duração da resposta (DoR), ressaltando a importância dessas opções para pacientes PD-L1 negativos, que têm alternativas limitadas.

A identificação de biomarcadores permanece um desafio, devido à complexidade do microambiente tumoral imunossupressor (TME) e aos mecanismos de resistência aos inibidores de *checkpoint*. Pacientes com mutações em STK11 ou KEAP1 tiveram pior prognóstico quando tratados com atezolizumabe e bevacizumabe em adição à quimioterapia, enquanto mutações em KRAS foram associadas a melhor sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS), mesmo em pacientes com alta expressão de

PD-L1 (WEST HJ, et al., 2024). Provencio M, et al. (2024) destacaram que a contagem de PD-L1 (TPS) e a carga de mutação tumoral (TMB) podem prever a resposta à combinação de nivolumabe e quimioterapia neoadjuvante (Paclitaxel + Carboplatina), seguida de imunoterapia adjuvante.

Estudos de longo prazo sobre o uso de imunoterapia nesse tipo de câncer ainda são escassos, mas resultados promissores foram observados. Provencio M, et al. (2024) relataram que, após 5 anos, a sobrevida livre de progressão (PFS) foi de 75,8% em pacientes tratados com nivolumabe e quimioterapia neoadjuvante (Paclitaxel e Carboplatina), seguida de imunoterapia adjuvante.

Quanto à eficácia por histologia, atezolizumabe, nivolumabe e a combinação ABCP (atezolizumabe + bevacizumabe + quimioterapia) mostraram-se eficazes em tumores não escamosos (LU S, et al., 2021; RECK M, et al., 2020; PETERS S, et al., 2022), enquanto tislelizumabe e nivolumabe foram mais benéficos em tumores escamosos (LU S, et al., 2021; WANG J, et al., 2024; PETERS S, et al., 2022).

Em comparações diretas entre quimioterapia e imunoterapia, combinações como cemiplimabe, nivolumabe e tislelizumabe com quimioterapia superaram a quimioterapia isolada (MAKHARADZE T, et al., 2023; WANG C et al., 2023; WANG J, et al., 2024). A expressão de PD-L1 também influencia a resposta: avelumabe foi mais eficaz em pacientes com PD-L1 $\geq 50\%$ em comparação com pacientes de PD-L1 $\geq 80\%$ (Park K, et al. 2021), enquanto nivolumabe beneficiou ambos os subtipos, independentemente do PD-L1 (LU S, et al., 2021).

No cenário neoadjuvante, a adição de nivolumabe à quimioterapia aumentou significativamente a sobrevida livre de eventos (EFS) (31,6 vs. 20,8 meses) sem aumentar a toxicidade grave (FORDE MB, et al., 2022). Em pacientes metastáticos, pembrolizumabe superou a quimioterapia em OS (26,3 vs. 13,4 meses) e PFS (7,7 vs. 5,5 meses), com menos eventos adversos graves (31,2% vs. 53,3%) (RECK M, et al., 2021).

Resultados semelhantes foram observados com nivolumabe mais quimioterapia (OS: 15,6 vs. 10,9 meses; HR: 0,74) em comparação à quimioterapia isolada independente da expressão de PD-L1 (RECK M, et al., 2021) e em tumores não escamosos (OS: 23,5 vs. 12,1 meses; HR: 0,51) (BARAMIDZE A, et al., 2024).

Em segunda linha para CPCNP escamoso, sintilimabe superou docetaxel em OS (11,79 vs. 8,25 meses) e PFS (4,30 vs. 2,79 meses), com menor toxicidade (SHI Y, et al., 2022). No entanto, a adição de ipilimumabe ao nivolumabe em pacientes previamente tratados não mostrou benefício significativo, com aumento de toxicidade (GETTINGER SN, et al., 2021).

Outras combinações, como pembrolizumabe + quimioterapia (carboplatina e quimioterapia - Paclitaxel/nab-paclitaxel) (SUGAWARA S, et al., 2023), camrelizumabe + quimioterapia (carboplatina pemetrexede) (ZHOU C, et al., 2023), amivantamabe + lazertinibe (PASSARO A, et al., 2024) e gefitinibe + anlotinibe (ZHOU HQ, et al., 2024), também demonstraram melhora na OS, embora com taxas variáveis de efeitos adversos. A combinação de tremelimumabe, durvalumabe e quimioterapia mostrou benefícios em sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS) (GARON EB, et al., 2023), enquanto atezolizumabe + cabozantinibe não apresentou vantagens significativas sobre docetaxel (NEAL J, et al., 2024).

Em resumo, a imunoterapia, isolada ou combinada, tem transformado o tratamento do CPCNP, com benefícios significativos em sobrevida e resposta, embora desafios como a identificação de biomarcadores e o manejo de toxicidade permaneçam. Estudos contínuos são essenciais para otimizar estratégias terapêuticas e expandir opções para diferentes subgrupos de pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados consolidam a imunoterapia combinada à quimioterapia como estratégia superior em câncer de pulmão de células não pequenas, tanto em cenários neoadjuvantes quanto metastáticos, com melhora na sobrevida e resposta tumoral sem aumento relevante de toxicidade. A escolha do regime deve considerar subtipos histológicos e biomarcadores, enquanto formulações alternativas podem otimizar a logística do tratamento. Estudos futuros devem explorar subgrupos específicos para personalizar ainda mais as terapias.

REFERÊNCIAS

1. ALTAN M, et al. High peripheral T cell diversity is associated with lower risk of toxicity and superior response to dual immune checkpoint inhibitor therapy in patients with metastatic NSCLC. *J Immunother Cancer*, 2024; 12(12): e008950.
2. BARAMIDZE A, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq 1\%$: A subgroup analysis from the EMPOWER-Lung 3 part 2 trial. *Lung Cancer*, 2024; 193(107821):107821.
3. BORGHAEI H, et al. Nivolumab plus chemotherapy in first-line metastatic non-small-cell lung cancer: results of the phase III CheckMate 227 Part 2 trial. *ESMO Open*, 2023; 8(6): 102065.
4. BORGHAEI H, et al. SAPPHERE: phase III study of sitravatinib plus nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2024; 35(1): 66-76.
5. CARBONE DP, et al. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. *J Immunother Cancer*, 2024; 12, 12(2): e008189.
6. DAMONTE A, et al. Resultados quirúrgicos post neoadyuvancia con inmunoterapia en cáncer de pulmón: CheckMate 816 en subpoblación Argentina. *Medicina (B Aires)*, 2025; 85(1): 47-55.
7. FORDE PM, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*, 2022; 386(21): 1973-85.
8. GARON EB, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab, with or without tremelimumab, plus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancer (POSEIDON). *Lung Cancer*, 2024; 186(107422): 107422.
9. GETTINGER SN, et al. Nivolumab plus ipilimumab vs nivolumab for previously treated patients with stage IV squamous cell lung cancer: The lung-MAP S1400I phase 3 randomized clinical trial: The lung-MAP S1400I phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021; 7(9): 1368-77.
10. JOHN T, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a subanalysis of Asian patients in CheckMate 9LA. *Int J Clin Oncol*, 2022; 27(4): 695-706.
11. LU S, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non-small cell lung cancer: 2-year follow-up from a randomized, open-label, phase 3 study (CheckMate 078). *Lung Cancer*, 2021; 152: 7-14.
12. MAKHARADZE T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced NSCLC: 2-year follow-up from the phase 3 EMPOWER-Lung 3 part 2 trial. *J Thorac Oncol*, 2023; 18(6): 755-68.
13. NEAL J, et al. CONTACT-01: A randomized phase III trial of atezolizumab + cabozantinib versus docetaxel for metastatic non-small cell lung cancer after a checkpoint inhibitor and chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2024; 42(20):2393-403.
14. PARK K, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced NSCLC: 2-year follow-up from the JAVELIN Lung 200 phase 3 trial. *J Thorac Oncol*, 2021; 16(8):1369-78.
15. PASSARO A, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol*, 2024; 35 (1): 77-90.
16. PETERS S, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in advanced or metastatic NSCLC with high blood-based tumor mutational burden: primary analysis of BFAST cohort C randomized phase 3 trial. *Nat med*, 2022; 28(9):1831-9.
17. PETERS S, et al. Long-term survival outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab-based treatment in patients with metastatic NSCLC and tumor programmed death-ligand 1 lower than 1%: A pooled analysis. *J Thorac Oncol*, 2025; 20(1):94-108.
18. PROVENCIO M, et al. Perioperative chemotherapy and nivolumab in non-small-cell lung cancer (NADIM): 5-year clinical outcomes from a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2024; 25(11):1453-1464. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2024; 25(11):e542.
19. RECK M, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 . *J Clin Oncol*, 2021;39(21):2339-49.

20. RECK M, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab versus bevacizumab plus chemotherapy in non-small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2020; 38(22):2530–42.
21. SENAN S, et al. Outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: an exploratory analysis from the PACIFIC trial. *ESMO Open*, 2022; 7(2):100410.
22. SHI Y, et al. Sintilimab versus docetaxel as second-line treatment in advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer: an open-label, randomized controlled phase 3 trial (ORIENT-3). *Cancer Commun*, 2022; 42(12):1314–30.
23. SUGAWARA S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with metastatic squamous non-small-cell lung cancer in KEYNOTE-407. *Cancer Sci*, 2023; 114(8):3330–41.
24. WANG C, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy for resectable NSCLC: subpopulation analysis of Chinese patients in CheckMate 816. *ESMO Open*, 2023; 8(6):102040.
25. WANG J, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial. *ESMO Open*, 2024; 9(10):103727.
26. WEST HJ, et al. Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in KRAS-mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 comutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial. *J Immunother Cancer*, 2022; 10(2):e003027.
27. ZHOU C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed as first-line treatment for advanced nonsquamous NSCLC: Extended follow-up of CameL phase 3 trial. *J Thorac Oncol*, 2023; 18(5):628–39.
28. ZHOU C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed as first-line therapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes of the CameL randomized phase 3 study. *J Immunother Cancer*, 2024; 12(11).
29. ZHOU C, et al. A global phase 3 study of serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer (ASTRUM-004). *Cancer Cell*, 2024; 12; 42(2):198-208.e3.
30. ZHOU H-Q, et al. Gefitinib (an EGFR tyrosine kinase inhibitor) plus anlotinib (an multikinase inhibitor) for untreated, EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (FL-ALTER): a multicenter phase III trial. *Signal Transduct Target Ther*, 2024; 9(1):215.