

Variações na Captação de FDG Miocárdica e Uso de Metformina: Implicações para a Sobrevida Durante a Imunoterapia

Variations in Myocardial FDG Uptake and Metformin Use: Implications for Survival during Immunotherapy

Matheus Coelho Torres,¹ Juliana Goes Martins Fagundes,² Luís Fábio Barbosa Botelho,¹ Alinne Fernanda Amaral Verçosa,³ Marcelo Dantas Tavares de Melo¹

Universidade Federal da Paraíba,¹ João Pessoa, PB – Brasil

Grupo Oncoclínicas,² João Pessoa, PB – Brasil

Nova Diagnóstico por Imagem,³ João Pessoa, PB – Brasil

Resumo

Introdução: O aumento do uso de inibidores de *checkpoint* imunológicos (ICIs) melhorou significativamente os resultados no câncer de pulmão; no entanto, ainda há falta de protocolos para prever a resposta ao tratamento. Além disso, estudos pré-clínicos indicaram uma associação promissora entre metformina, β -bloqueadores (BBs) e melhores resultados em pacientes com câncer.

Objetivos: O objetivo principal deste estudo foi investigar o impacto da metformina nos desfechos de sobrevida. Os objetivos secundários incluíram a avaliação da variação na captação de FDG no miocárdio (alteração no valor de captação padronizado [Δ SUV]) durante o tratamento com ICIs e a avaliação dos efeitos do tabagismo, diabetes, hipertensão e uso de BBs nos desfechos de sobrevida.

Métodos: Este estudo de coorte retrospectivo unicêntrico e de braço único avaliou pacientes com câncer de pulmão que começaram a usar ICIs de julho de 2016 a dezembro de 2021. Os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 anos, câncer de pulmão tratado com ICIs (inibidores de CTLA-4, PD-1 e PD-L1) e realização de pelo menos dois exames de tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada (PET-CT).

Resultados: Cinquenta e oito pacientes preencheram todos os critérios de inclusão. Os usuários de metformina apresentaram um aumento de 759 dias na sobrevida global (SG) ($p = 0,015$). Uma tendência de aumento de 161 dias na sobrevida livre de progressão (SLP) foi observada nos pacientes com Δ SUV miocárdica positiva em comparação ao grupo com Δ SUV negativa ($p = 0,066$), juntamente com uma tendência de aumento de 285 dias a favor dos usuários de BBs ($p=0,886$).

Conclusão: A associação significativa entre o uso de metformina e aumento da SG sugere que a metformina é um adjuvante promissor para a terapia com ICI. Uma tendência de Δ SUV miocárdica positiva e melhores resultados pode sugerir um papel potencial da PET-CT na previsão de resposta, porém, estudos maiores são necessários para solidificar essa hipótese.

Palavras-chave: Inibidores de Checkpoint Imunológico; Tomografia por Emissão de Pósitrons combinada à Tomografia Computadorizada; Metformina; Cardio-Oncologia; Cardiotoxicidade.

Abstract

Background: The rise of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has significantly improved lung cancer outcomes; however, there is a lack of response prediction protocols. Furthermore, preclinical studies have indicated a promising association between metformin, β -blockers (BBs), and improved cancer patient outcomes.

Objectives: The primary objective of this study was to investigate metformin's impact on survival outcomes. The secondary objectives included assessing myocardial FDG uptake variation (change in standardized uptake value [Δ SUV]) during ICI treatment and evaluating the effects of smoking, diabetes, hypertension, and BB usage on survival outcomes.

Methods: This single-arm, unicentric retrospective cohort study evaluated lung cancer patients who started using ICIs from July 2016 to December 2021. Inclusion criteria were age 18 years or above, lung cancer treated with ICIs (CTLA-4, PD-1, and PD-L1 inhibitors), and having undergone at least two positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) scans.

Correspondência: Matheus Coelho Torres •

Universidade Federal da Paraíba. Bacharel José de Oliveira Curchatuz, 15. CEP: 58036-130. João Pessoa, PB – Brasil

E-mail: matheuscoelhotorres@gmail.com

Artigo recebido em 26/10/2024; revisado em 28/10/2024; aceito em 28/10/2024.

Editor responsável pela revisão: Marcelo Tavares

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20240108>

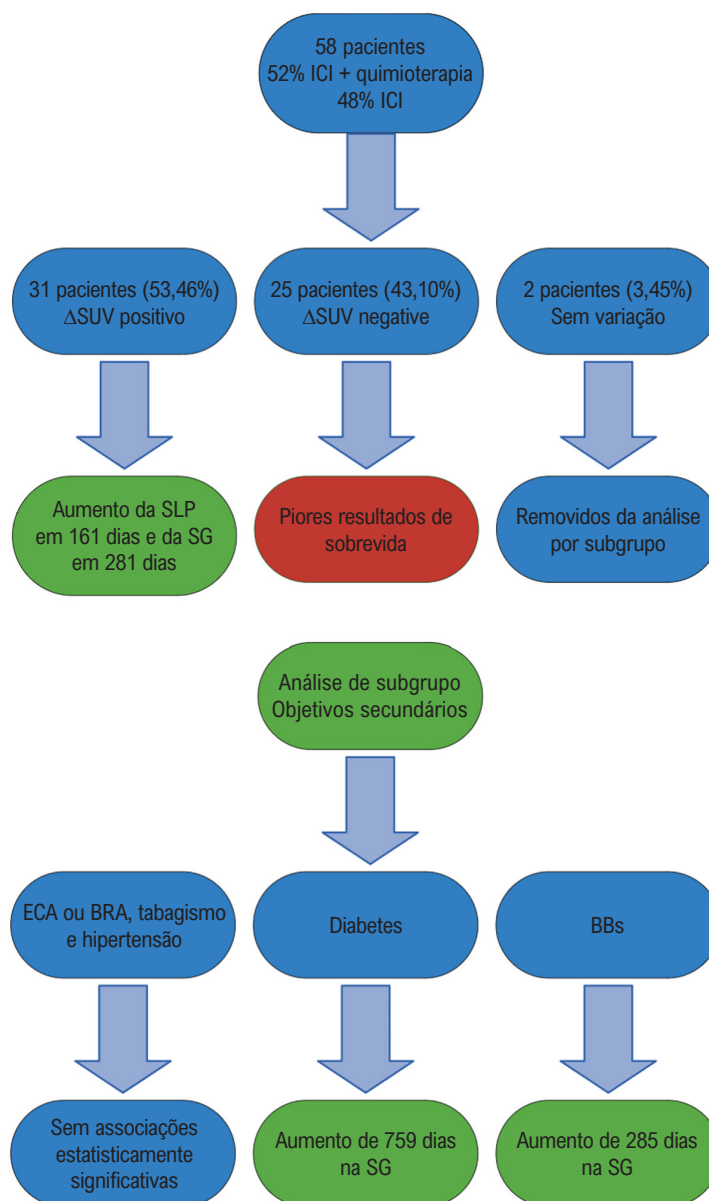
Results: Fifty-eight patients fulfilled all the inclusion criteria. Metformin users presented a 759-day increase in overall survival (OS) ($p = 0.015$). A trend of a 161-day increase in progression-free survival was observed in patients with positive myocardial Δ SUV compared to the negative Δ SUV group ($p = 0.066$), along with a trend of a 285-day increase in favor of BB users ($p=0.886$).

Conclusion: The significant association between metformin use and increased OS suggests metformin as a promising adjuvant for ICI therapy. A trend of positive myocardial Δ SUV and improved outcomes may suggest a potential role of PET-CT in response prediction; however, larger studies are necessary to solidify this hypothesis.

Keywords: Immune Checkpoint Inhibitors; Positron Emission Tomography-Computed Tomography; Metformin; Cardio-Oncology; Cardiotoxicity.

Full texts in English - <https://www.abcimaging.org/>

Figura Central: Variações na Captação de FDG Miocárdica e Uso de Metformina: Implicações para a Sobrevida Durante a Imunoterapia



Introdução

A evasão do sistema imunológico constitui um mecanismo crucial na carcinogênese, por meio do qual células tumorais utilizam diversos processos para escapar da vigilância imunológica. Esses processos incluem a regulação negativa da apresentação do antígeno tumoral e a exposição de moléculas que suprimem a resposta imunológica específica.¹ Notadamente, o câncer de pulmão, principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo, é frequentemente tratado com inibidores de *checkpoint* imunológicos (ICIs). Esses agentes terapêuticos atuam bloqueando os mecanismos regulatórios deletérios promovidos pelo tumor, fortalecendo, assim, a defesa imunológica contra o crescimento maligno.

Apesar das limitadas melhorias nas taxas de sobrevivência em 5 anos entre pacientes com câncer de pulmão, as taxas de sobrevivência em 2 anos apresentaram um aumento significativo.² Esse avanço pode ser amplamente atribuído à eficácia comprovada da terapia com ICIs em melhorar a sobrevida global (SG) a longo prazo e a sobrevida livre de progressão (SLP).^{3,4} Além da eficácia isolada da terapia ICI, a segurança e a efetividade de regimes combinados envolvendo imunoterapia e quimioterapia,⁵ regimes baseados em platina,^{6,7} e/ou radioterapia^{8,9} têm sido amplamente documentados.

No entanto, a previsão da resposta à imunoterapia e o impacto de medicamentos sinérgicos nos resultados do tratamento permanecem incertos. Embora algumas evidências apontem para a segurança e a eficácia de medicamentos adjuvantes, como β-bloqueadores (BBs),¹⁰ metformina¹¹ e albendazol,¹² com base em modelos murinos, dados retrospectivos e meta-análises, ainda são necessários ensaios clínicos de alta qualidade para confirmar esses achados.

Embora mais pesquisas sejam necessárias para estabelecer o papel desses medicamentos adjuvantes, seu potencial para complementar a terapia com ICIs e contribuir para melhores desfechos em pacientes permanece no campo das hipóteses e especulações. Modelos específicos de tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada (PET-CT) foram propostos para prever a resposta à imunoterapia, analisando a variação do valor de captação padronizado (ΔSUV) e utilizando traçadores PET direcionados a ICIs, incluindo PD-L1. No entanto, a falta de evidências padronizadas e as implicações ambíguas para a prática clínica continuam a representar desafios significativos.¹³⁻¹⁵

Propõe-se avaliar o papel de medicamentos adjuvantes, como a metformina, no prognóstico da terapia com ICIs, bem como analisar as alterações na taxa de captação de FDG miocárdica (MGU) em pacientes com câncer de pulmão avançado submetidos a esse tratamento. A investigação teve como objetivo explorar o potencial da MGU como ferramenta de monitoramento da resposta à imunoterapia, além de avaliar os efeitos da metformina, dos BBs e outros medicamentos na sobrevivência durante a imunoterapia.

Métodos

Desenho do estudo e participantes

Este estudo de coorte retrospectivo, unicêntrico e de braço único utilizou registros médicos eletrônicos e imagens de PET-CT para avaliar pacientes com câncer de pulmão que iniciaram tratamento com ICIs entre julho de 2016 e dezembro de 2021. Os critérios de inclusão foram: idade igual ou superior a 18 anos, diagnóstico de câncer de pulmão tratado com ICIs (inibidores de proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos – CTLA-4, de *Programmed Death 1* PD-1 ou de *Programmed Death Ligand 1* PD-L1) e realização de pelo menos duas varreduras de PET-CT, sendo uma no início do estudo e outra durante o curso do tratamento.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a variação na taxa de captação de MGU, medida pela ΔSUV, durante a administração de ICIs e seu impacto nos desfechos de sobrevivência. Os objetivos secundários incluíram a investigação de potenciais efeitos positivos ou negativos associados ao tabagismo, diabetes, hipertensão, uso de metformina e uso de BB nos desfechos de sobrevivência.

A aprovação ética para esta pesquisa foi concedida pelo comitê de ética, sob o número de registro CAAE 47402321.9.0000.5186.

Análise estatística

As estatísticas descritivas para variáveis numéricas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil, enquanto variáveis categóricas foram descritas em frequências absolutas e relativas. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as medianas entre os grupos. A PFS e a SG foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, e o teste de *log-rank* foi aplicado para a comparação das curvas de sobrevivência. O nível de significância (alfa) foi estabelecido em 0,05.

Resultados

Entre os 114 pacientes com câncer de pulmão submetidos à imunoterapia em nosso centro médico, 58 atenderam aos critérios de inclusão. Desses, 25 eram mulheres e 33 homens, com idade mediana de 68 anos (desvio padrão [DP] ± 10). O índice de massa corporal (IMC) mediano foi de 26 (DP ± 4), e o intervalo mediano entre a PET basal e o início do tratamento foi de 27 dias (DP ± 47).

Quase 52% dos pacientes receberam imunoterapia combinada com quimioterapia, enquanto os 48% restantes foram tratados com imunoterapia isoladamente. Na amostra, 31 pacientes (53,45%) apresentaram ΔSUV positiva, indicando um aumento na MGU. Por outro lado, 25 pacientes (43,10%) exibiram ΔSUV negativa, indicando uma redução na MGU. Dois pacientes (3,45%) não apresentaram variação na SUV e foram excluídos da análise de subgrupos. Os subgrupos com ΔSUV positiva e negativo foram comparáveis, exceto pelo intervalo prolongado entre a tomografia PET basal e o início do tratamento observado no grupo com ΔSUV negativa. Dados clínicos e demográficos detalhados estão apresentados na Tabela 1, enquanto a Tabela 2 exhibe as características histológicas e de tratamento da população do estudo.

Tabela 1 – Características demográficas e distribuição por subgrupos da população do estudo (n = 58), subgrupos + Δ SUV e – Δ SUV.

	População geral do estudo		Δ SUV+		Δ SUV–	
	Mediana	DP	Mediana		Mediana	
Idade, anos	68	± 10	67,0096		68,5336	
IMC, kg/m ²	26	± 4	26,01		26,26	
Intervalo entre o PET basal e o início do tratamento, dias	27	± 47	31,58		52,52	
Sexo	N	%	N	%	N	%
Feminino	25	43	14	45,16	10	40
Masculino	33	57	17	54,84	15	60
Comorbidades	N	%	N	%	N	%
Hipertensão	28	48	14	45,16	12	48
Diabetes	12	21	5	16,12	7	28
Tabagismo	43	74	21	67,74	20	80
Doença coronariana	4	7	2	6,45	2	8
IC	1	2	0	0	1	4
Uso de medicamentos	N	%	N	%	N	%
BBs	14	24	7	22,58	6	24
Inibidores da ECA/BRA	17	29	9	29,03	7	28
Metformina	8	14	3	9,68	4	16
Anticoagulantes	3	5	3	9,68	0	0

SUV: Variação do Valor e Captação Padronizado; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; PET: tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada; IC: insuficiência cardíaca; BB: β -bloqueadores; ECA/BRA: enzima conversora da angiotensina (ECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina II.

Entre as comorbidades documentadas, a maior prevalência foi de tabagismo (74%), seguida por hipertensão (48%) e diabetes (21%). Os medicamentos mais frequentemente utilizados foram inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) (29%), BBs (24%) e metformina (14%).

Em relação ao desfecho primário, a mediana geral da Δ SUV foi de +0,05. No grupo com controle da doença, a mediana da Δ SUV foi de +0,48, indicando um aumento na MGU. Em contraste, o grupo com progressão da doença apresentou uma mediana da Δ SUV de –0,66.

Ao comparar pacientes com Δ SUV miocárdica positiva com aqueles com Δ SUV negativa, observou-se um prolongamento mediano de 161 dias na SLP em favor do grupo com Δ SUV miocárdica positiva ($p = 0,066$). Além disso, foi registrado um aumento de 281 dias na SG no grupo com Δ SUV miocárdica positiva ($p = 0,256$) (Figura 1).

Além disso, pacientes diabéticos apresentaram um aumento significativo de 759 dias na SG ($p = 0,023$). Na análise de subgrupos, foi observada uma tendência para resultados ainda mais favoráveis entre os usuários de metformina ($p = 0,015$) (Figura 2). Adicionalmente,

uma tendência não estatisticamente significativa de prolongamento de 285 dias na SG foi identificada entre os usuários de BB ($p = 0,886$) (Figura 3).

Entretanto, não foram identificadas associações estatisticamente significativas entre o uso de inibidores da ECA ou BRA, tabagismo ou hipertensão com a SG ou a SLP.

Discussão

A capacidade bem documentada da PET-CT com Fluorodeoxiglicose F 18 (18F-FDG) de identificar inflamação tecidual — uma característica marcante das reações adversas imunomediadas (RAIm) — aponta para seu potencial na detecção precoce de RAIm subclínicas. Além disso, a PET-CT pode desempenhar um papel crucial na confirmação de suspeitas de RAIm, como miocardite, ao revelar aumentos heterogêneos e moderados a altos na captação de 18F-FDG no ventrículo esquerdo (VE).^{16,17}

A disparidade observada na Δ SUV cardíaca média entre o grupo com controle da doença e o grupo com progressão da doença em nosso estudo sugere uma associação potencial entre o aumento do SUV após o tratamento e respostas melhoradas à imunoterapia. Essa descoberta é corroborada pelo prolongamento mediano de 161 dias na SLP ($p = 0,066$) e 281

Tabela 2 – Características histológicas e de tratamento da população do estudo.

	População geral do estudo		Δ SUV+		Δ SUV–	
Histologia	N	%	N	%	N	%
Adenocarcinoma	43	74	23	74,19	18	72
CEC	4	7	2	6,45	2	8
CPCNP	5	9	2	6,45	2	8
Outros	6	10	4	12,9	3	12
Imunoterapia	N	%	N	%	N	%
Atezolizumabe	14	24	6	19,35	8	32
Durvalumabe	5	9	3	9,68	1	4
Nivolumabe	13	22	7	22,58	6	24
Pembrolizumabe	26	45	15	48,38	10	40
Tipo de tratamento	N	%	N	%	N	%
QT-IO	30	52	17	54,84	12	48
IO	28	48	14	45,16	13	52
Linha de tratamento	N	%	N	%	N	%
1ª linha	35	60	19	61,29	14	56
Linhas subsequentes	23	40	12	38,71	11	44
Análise genética do tumor	N	%	N	%	N	%
ALK/EGFR	9	15	4	12,9	4	16
Sem mutação	23	40	14	45,16	10	40
Desconhecido	26	45	13	41,94	11	44
PD-L1: >50%	8	14	3	9,68	4	16
PD-L1: 1%–50%	9	15	8	25,81	1	4
PD-L1: <1%	10	17	6	19,35	7	28
PD-L1: desconhecido	31	53	14	45,16	13	52

SUV: Variação do Valor e Captação Padronizado; CEC: Carcinoma espinocelular; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas; QT-IO: Quimioterapia em combinação com Imunoterapia; ALK/EGFR: Mutação da Quinase do Linfoma Anaplástico (ALK) ou do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR).

dias na SG ($p = 0,256$) entre os pacientes que apresentaram Δ SUV positiva. Esses resultados destacam o potencial da Δ SUV como um marcador preditivo de resposta ao tratamento e prognóstico em pacientes submetidos à imunoterapia.

Embora o mecanismo preciso subjacente aos RAim ainda não seja totalmente compreendido, sabe-se que os ICIs aumentam a resposta imune contra tumores, o que pode levar a efeitos colaterais inflamatórios devido ao reconhecimento de antígenos compartilhados entre células tumorais e tecidos normais. Assim, é hipotetizado que o aumento na captação de ^{18}F -FDG, característico de processos inflamatórios, associado à presença de RAim, poderia estimar a resposta à imunoterapia e estar relacionado a resultados clínicos positivos.

Nossas descobertas estão alinhadas com uma revisão sistemática e meta-análise recentes, que demonstraram uma correlação entre as RAim e melhora na SG, na SLP e nas taxas de resposta objetiva (*objective response rates – ORRs*) em

pacientes tratados com ICI. O aumento no SUV foi identificado como o principal marcador de RAim na PET-CT.^{18,19} Da mesma forma, foi observado que pacientes que apresentaram RAim de baixo a médio grau durante regimes de tratamento com atezolizumabe exibiram uma SG mais longa em comparação com aqueles com RAim de alto grau ou nenhum RAim.²⁰ Essas descobertas reforçam ainda mais a ideia de que a ocorrência de RAim, juntamente com alterações na MGU, pode servir como um valioso indicador prognóstico e preditor de resposta ao tratamento em pacientes submetidos à imunoterapia.

Foi observada uma correlação significativa entre o aumento da SG e o uso de metformina ($p = 0,015$). A relação entre metformina e imunidade ao câncer foi postulada para envolver vários mecanismos. Estes incluem a ativação de vias de sinalização dependentes de adenosina monofosfato-ativada proteína quinase (AMPK) e independentes de AMPK, que exercem efeitos antitumorais, além da elevação do limiar

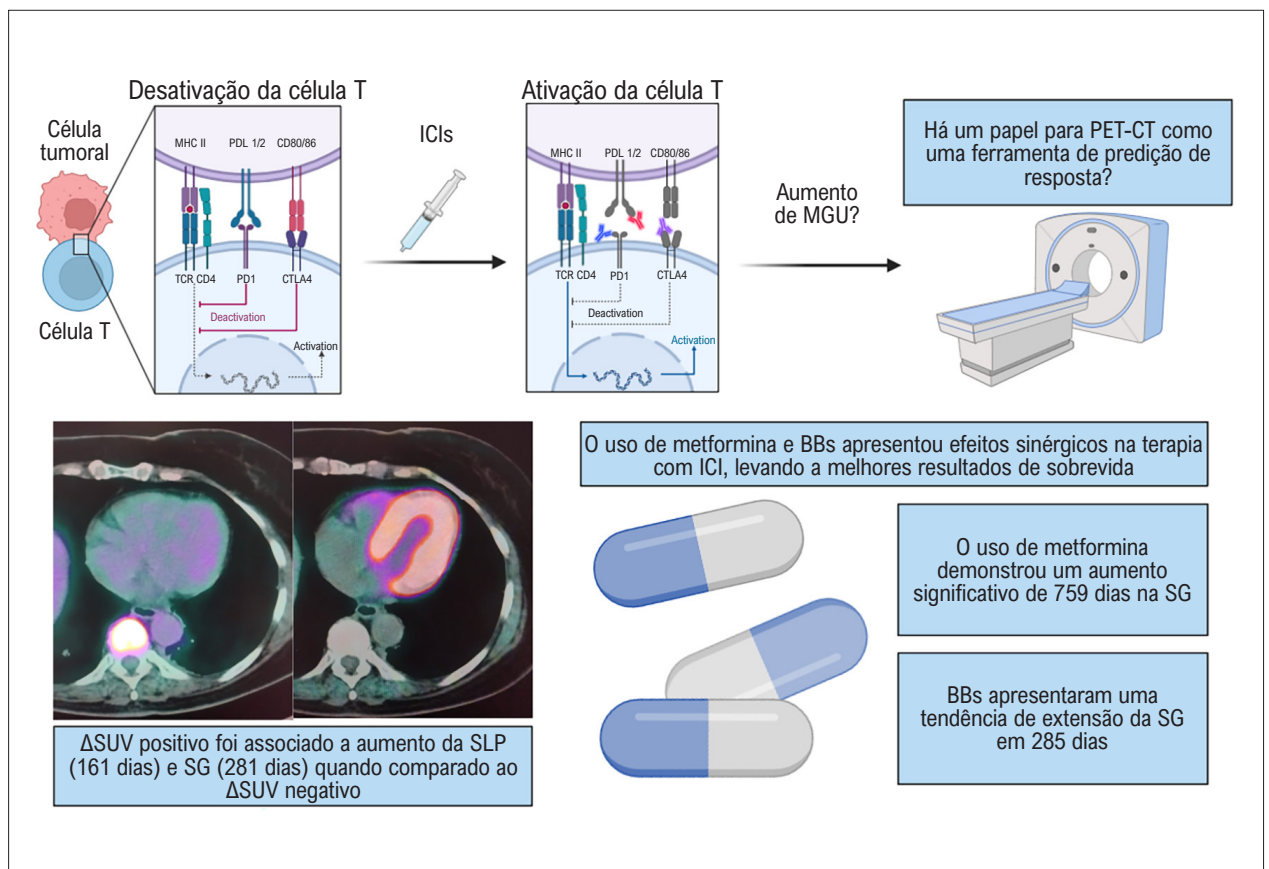


Figura 1 – Papel da MGU como ferramenta de avaliação de prognóstico e resposta, e o efeito da metformina e BBs na sobrevida em imunoterapia. ICI: inibidores de checkpoint imunológicos; MGU: FDG miocárdica; PET-CT: emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; SUV: valor de captação padronizado.

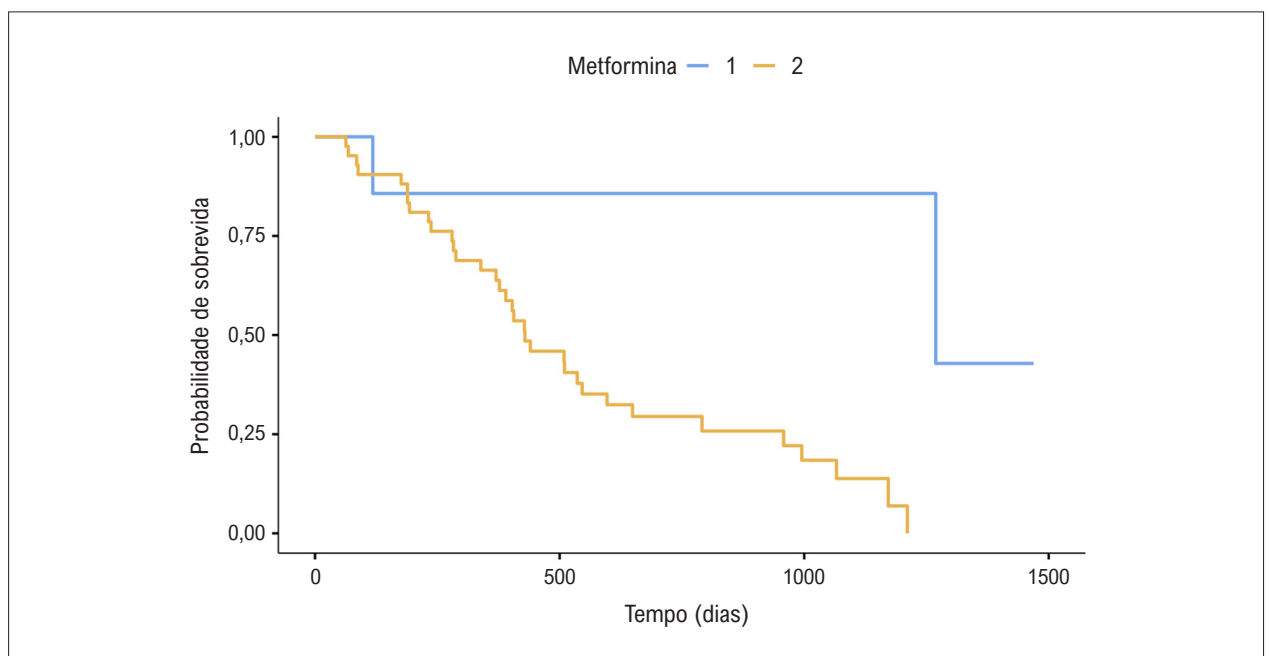


Figura 2 – Comparação de SG entre usuários de metformina e não usuários de metformina.

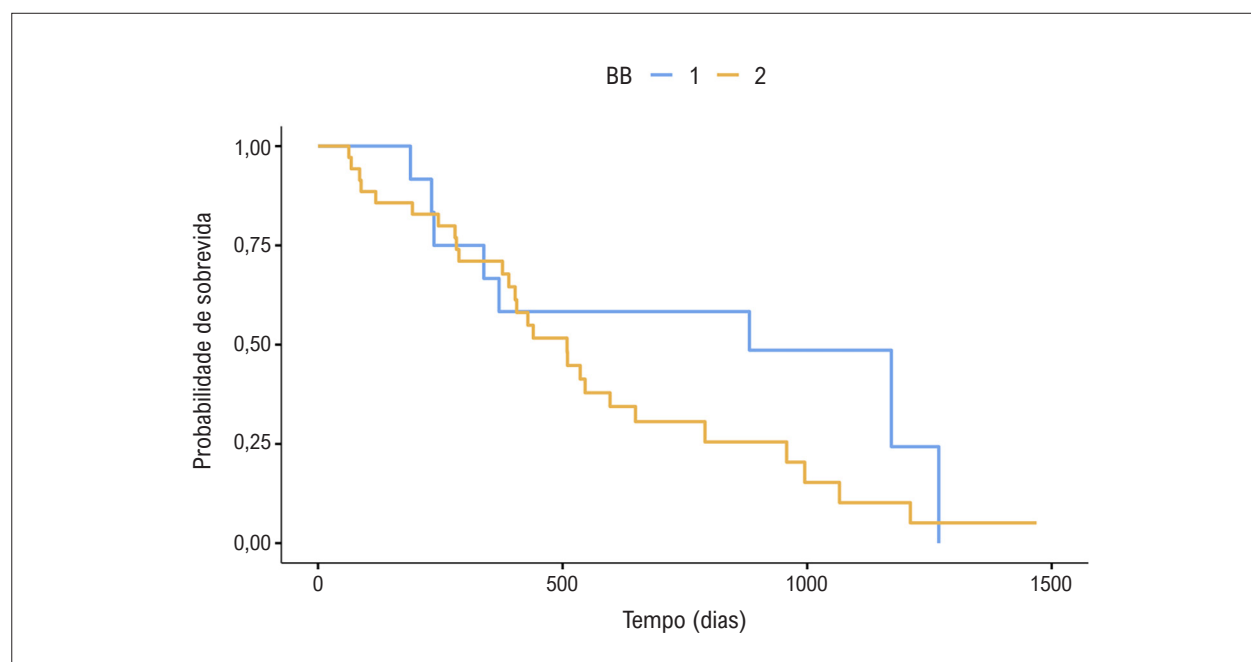


Figura 3 – Comparação de SG entre usuários de BBs e não usuários de BBs. BB: β -bloqueadores.

de exaustão de linfócitos T citotóxicos (LCT), aumentando, assim, a vigilância imunológica. Além disso, a metformina demonstrou impedir a sinalização imunoinibitória de PD-L1 por meio da fosforilação de PD-L1 associada à ativação de sinalização dependente de AMPK,²¹ bem como a glicosilação e degradação de PD-L1 dentro do retículo endoplasmático.²² Essas descobertas apoiam o papel potencial da metformina como um modulador da imunidade ao câncer e sugerem seus benefícios potenciais na melhoria dos resultados dos pacientes, particularmente em termos de SG.

Consistente com nossas descobertas, vários estudos demonstraram resultados de tratamento aprimorados quando ICIs são combinados com metformina em modelos pré-clínicos de melanoma metastático,²³ câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP)²⁴ e câncer de mama.²¹ Esses estudos fornecem evidências adicionais que apoiam os potenciais efeitos sinérgicos da combinação de ICIs com metformina, levando a respostas terapêuticas aprimoradas em vários tipos de câncer.

Além disso, a combinação de metformina com bloqueio de PD-1 mostrou resultados promissores no aumento da depuração do tumor e na melhora da função das células T ao mitigar a hipóxia induzida pelo tumor, que atua como um fator inibitório para a atividade das células T.²⁵ Além disso, em modelos murinos, o efeito sinérgico da metformina e da imunoterapia com vacina demonstrou reduzir a expressão de PD-L1 em células tumorais.¹¹ Essas descobertas destacam o potencial da metformina na modulação do microambiente tumoral, aliviando a supressão imunológica associada à hipóxia e aumentando a eficácia das abordagens imunoterapêuticas.

Da mesma forma, investigações examinaram o potencial de combinar metformina com monoterapia anti-PD-1 ou uma combinação de anti-VEGFR2 e anti-PD-1 para restaurar a sensibilidade a imunoterapias em tumores de Esteato-hepatite

Não Alcoólica-Carcinoma Hepatocelular (EHNA-CHC), que são tipicamente caracterizados por responsividade limitada. Notavelmente, esses estudos conduzidos em camundongos demonstraram a eficácia terapêutica aprimorada alcançada por meio de tais combinações, fornecendo suporte adicional para explorar os efeitos sinérgicos da metformina e imunoterapias na superação da resistência e na melhoria dos resultados do tratamento em tipos de tumores desafiadores.^{26,27}

Embora limitados em número, os estudos disponíveis que investigam a combinação de metformina e ICIs em humanos produziram resultados promissores. Em um estudo italiano envolvendo 40 pacientes, a administração concomitante de metformina e nivolumabe foi bem tolerada e considerada segura. Notavelmente, doses mais altas de metformina (> 1.000 mg/dia) foram associadas a SG mais longa ($p = 0,037$) e SLP ($p = 0,021$) e taxas de resposta melhoradas, corroborando nossas próprias descobertas.²⁸ Da mesma forma, a combinação de metformina com ICIs demonstrou resultados clínicos potencialmente favoráveis, embora a significância estatística não tenha sido alcançada, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra.²³ Além disso, a metformina demonstrou melhorar as funções das células assassinas naturais no carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.²⁹ Essas descobertas preliminares sugerem que a combinação de metformina com ICIs é promissora como estratégia terapêutica, garantindo mais investigação em estudos clínicos maiores para estabelecer sua eficácia e perfil de segurança em humanos.

Portanto, com base na multiplicidade de vias e mecanismos imunológicos propostos em estudos pré-clínicos e seus resultados favoráveis, pode-se concluir razoavelmente que a metformina pode desempenhar um papel significativo como uma terapia adjuvante segura, bem tolerada e prontamente disponível no tratamento de cânceres sólidos quando usada em conjunto com ICIs.

O papel potencial dos BBs no tratamento do câncer tem sido amplamente investigado, com evidências conflitantes encontradas na literatura. Alguns estudos retrospectivos mais antigos demonstraram melhores resultados de tratamento em pacientes com câncer de mama, especialmente em triplo-negativo,^{30,31} câncer de ovário,³² bexiga³³ e CPCNP.³⁴

Além disso, um possível mecanismo de ação para os BBs no câncer foi proposto na literatura, no qual a sinalização beta-adrenérgica foi relacionada à redução da proliferação de células T CD8+ e à imunossupressão mediada por células T reguladoras e células supressoras derivadas de mieloides.¹⁰

Embora os dados observados sobre o uso de BBs e a SG não tenham alcançado significância estatística, possivelmente devido ao tamanho limitado da amostra, a tendência em direção a um aumento de 285 dias na SG sugere um possível papel para os BBs como terapia adjuvante para os ICIs no tratamento do câncer. Estudos adicionais com amostras maiores são necessários para elucidar o mecanismo de ação subjacente e determinar se os BBs devem ser considerados como uma terapia complementar para todos os pacientes submetidos ao bloqueio de *checkpoint* imunológico.

Apesar das evidências conflitantes na literatura sobre o impacto dos BBs na SG, na SLP e nas ORRs, descobertas semelhantes às nossas foram relatadas em uma meta-análise recente que incluiu 10.156 pacientes. A meta-análise revelou que o uso de BBs foi associado a melhores ORRs para os ICIs (*odds ratio* [OR] = 0,42 [0,19-0,94], *p* = 0,036), particularmente no subgrupo de pacientes com câncer de pulmão (OR = 0,25 [0,08-0,83], *p* = 0,024). No entanto, nenhuma associação significativa foi encontrada entre o uso de BBs e SG ou SLP na análise combinada.²⁹

Em resumo, embora a literatura sobre a relação entre BBs e os resultados do tratamento do câncer permaneça inconclusiva, nossas descobertas, juntamente com os resultados da meta-análise, sugerem que os BBs podem ter um papel potencial como terapia adjuvante aos ICIs no tratamento do câncer, o que justifica a realização de estudos adicionais para explorar essa possibilidade.

Limitações do estudo

O estudo apresenta algumas limitações que devem ser reconhecidas. Primeiramente, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno, principalmente devido ao número limitado de pacientes com câncer de pulmão que receberam terapia com ICI em nosso centro. Consequentemente, a significância estatística de alguns dos achados pode estar comprometida. Mais pesquisas envolvendo coortes maiores são essenciais para fortalecer a validade e a generalização dos nossos resultados.

Além disso, investigações adicionais são necessárias para estabelecer os mecanismos de ação subjacentes e determinar a significância clínica do uso de BBs em combinação com ICIs. A importância da ΔSUV nos resultados de sobrevivência também

deve ser explorada em estudos futuros. Esses aspectos fornecerão uma compreensão mais abrangente do potencial terapêutico e das implicações prognósticas associadas ao uso combinado de metformina, BBs e ICIs no tratamento do câncer de pulmão.

Conclusões

Embora estudos adicionais sejam necessários para avaliar de forma abrangente a relação entre o aumento da MGU e melhores resultados em pacientes submetidos à terapia com ICIs, o papel da PET-CT como uma ferramenta valiosa para avaliar a resposta ao tratamento e os RAim está bem estabelecido. Nossas descobertas destacam uma associação significativa entre o aumento da SG e o uso de metformina. Isso sugere que a metformina pode ser uma importante opção de tratamento adjuvante para pacientes em terapia com ICIs, independentemente de seu estado diabético ou hiperglicêmico. Os efeitos sinérgicos da metformina por meio de múltiplas vias, juntamente com sua acessibilidade, efeitos colaterais mínimos e perfil de segurança favorável, ressaltam seu potencial para melhorar os resultados do tratamento.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Torres MC, Martins J, Tavares M; obtenção de dados: Torres MC, Martins J, Verçosa A, Tavares M; análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Torres MC, Martins J, Verçosa A, Botelho LF, Tavares M; análise estatística: Torres MC, Botelho LF, Tavares M; obtenção de financiamento: Martins J, Tavares M; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Torres MC, Martins J, Verçosa A, Botelho LF, Tavares M.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba – SES/PB sob o número de protocolo 47402321.9.0000.5186. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Zitvogel L, Kroemer G, editors. Oncoimmunology: A Practical Guide for Cancer Immunotherapy. Cham: Springer International Publishing; 2018.
2. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta: American Cancer Society; 2023.

3. Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-Line Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(6):586-97. doi: 10.1200/JCO.21.01497.
4. Zulficar B, Farooq A, Kanwal S, Asghar K. Immunotherapy and Targeted Therapy for Lung Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Front Pharmacol*. 2022;13:1035171. doi: 10.3389/fphar.2022.1035171.
5. Zouein J, Haddad FG, Eid R, Kourie HR. The Combination of Immune Checkpoint Inhibitors and Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rational Choice. *Immunotherapy*. 2022;14(2):155-67. doi: 10.2217/imt-2021-0014.
6. Qian L, Ding X, Li FQ, Tian HM, Chen X, Han FJ, et al. Cellular Immunotherapy Combined with Platinum-Based Chemotherapy Prolongs Survival for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Neoplasma*. 2023;70(2):251-9. doi: 10.4149/neo_2023_230127N44.
7. Bianco A, Campbell SFM. Atezolizumab Plus Platinum-Based Regimen and Bevacizumab: Is it Time to Consider Immunotherapy in a Concurrent Approach for Lung Cancer? *Transl Cancer Res*. 2019;8(Suppl 2):103-5. doi: 10.21037/tcr.2018.11.06.
8. Arina A, Gutiontov SI, Weichselbaum RR. Radiotherapy and Immunotherapy for Cancer: From "Systemic" to "Multisite". *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):2777-82. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2034.
9. Zhang Z, Liu X, Chen D, Yu J. Radiotherapy Combined with Immunotherapy: The Dawn of Cancer Treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):258. doi: 10.1038/s41392-022-01102-y.
10. Oh MS, Guzman A, Wainwright DA, Mohindra NA, Chae YK, Behdad A, et al. The Impact of Beta Blockers on Survival Outcomes in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(1):e57-e62. doi: 10.1016/j.clcc.2020.07.016.
11. Munoz LE, Huang L, Bommireddy R, Sharma R, Monterroza L, Guin RN, et al. Metformin Reduces PD-L1 on Tumor Cells and Enhances the Anti-Tumor Immune Response Generated by Vaccine Immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2021;9(11):e002614. doi: 10.1136/jitc-2021-002614.
12. Zhu L, Kuang X, Zhang G, Liang L, Liu D, Hu B, et al. Albendazole Induces Immunotherapy Response by Facilitating Ubiquitin-Mediated PD-L1 Degradation. *J Immunother Cancer*. 2022;10(5):e003819. doi: 10.1136/jitc-2021-003819.
13. Léger MA, Routy B, Juneau D. FDG PET/CT for Evaluation of Immunotherapy Response in Lung Cancer Patients. *Semin Nucl Med*. 2022;52(6):707-19. doi: 10.1053/j.semnucmed.2022.04.010.
14. Mu W, Jiang L, Shi Y, Tunali I, Gray JE, Katsoulakis E, et al. Non-Invasive Measurement of PD-L1 Status and Prediction of Immunotherapy Response Using Deep Learning of PET/CT Images. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002118. doi: 10.1136/jitc-2020-002118.
15. Evangelista L, Sepulcri M, Pasello G. PET/CT and the Response to Immunotherapy in Lung Cancer. *Curr Radiopharm*. 2020;13(3):177-84. doi: 10.2174/1874471013666191220105449.
16. Cherk MH, Nadebaum DP, Barber TW, Beech P, Haydon A, Yap KS. 18 F-FDG PET/CT Features Of Immune-Related Adverse Events and Pitfalls Following Immunotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2022;66(4):483-94. doi: 10.1111/1754-9485.13390.
17. Tatar G, Alçin G, Samanci NS, Fenercioglu ÖR, Beyhan E, Cermik TE. Diagnostic Impact of 18F-FDG PET/CT Imaging on the Detection Of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immunotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(10):1903-13. doi: 10.1007/s12094-022-02840-9.
18. Fan Y, Xie W, Huang H, Wang Y, Li G, Geng Y, ET AL. Association of Immune Related Adverse Events with Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Cancers: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:633032. doi: 10.3389/fonc.2021.633032.
19. Zhou X, Yao Z, Yang H, Liang N, Zhang X, Zhang F. Are Immune-Related Adverse Events Associated with the Efficacy of immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):87. doi: 10.1186/s12916-020-01549-2.
20. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Nishio M, Mok TSK, Reck M, ET AL. Association of Immune-Related Adverse Events with Efficacy of Atezolizumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Pooled Analyses of the Phase 3 IMpower130, IMpower132, and IMpower150 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2023;9(4):527-35. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7711.
21. Cha JH, Yang WH, Xia W, Wei Y, Chan LC, Lim SO, et al. Metformin Promotes Antitumor Immunity via Endoplasmic-Reticulum-Associated Degradation of PD-L1. *Mol Cell*. 2018;71(4):606-620.e7. doi: 10.1016/j.molcel.2018.07.030.
22. Ma R, Yi B, Riker AI, Xi Y. Metformin and Cancer Immunity. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(11):1403-9. doi: 10.1038/s41401-020-00508-0.
23. Afzal MZ, Mercado RR, Shirai K. Efficacy of Metformin in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors (anti-PD-1/anti-CTLA-4) in Metastatic Malignant Melanoma. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):64. doi: 10.1186/s40425-018-0375-1.
24. Shen X, Zhao Y, Liu G, Zhou HL, Fan J, Zhang L, et al. Upregulation of Programmed Death Ligand 1 by Liver Kinase B1 and its Implication in Programmed Death 1 Blockade Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Life Sci*. 2020;256:117923. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117923.
25. Scharping NE, Menk AV, Whetstone RD, Zeng X, Delgoffe GM. Efficacy of PD-1 Blockade Is Potentiated by Metformin-Induced Reduction of Tumor Hypoxia. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(1):9-16. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0103.
26. Lujambio A, Sarobe P. Metformin Keeps CD8+ T Cells Active and Moving in NASH-HCC Immunotherapy. *J Hepatol*. 2022;77(3):593-5. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.038.
27. Wabitsch S, McCallen JD, Kamenyeva O, Ruf B, McVey JC, Kabat J, et al. Metformin Treatment Rescues CD8+ T-Cell Response To Immune Checkpoint Inhibitor Therapy In Mice with NAFLD. *J Hepatol*. 2022;77(3):748-60. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.010.
28. Ciccarese C, Iacovelli R, Buti S, Primi F, Astore S, Massari F, et al. Concurrent Nivolumab and Metformin in Diabetic Cancer Patients: Is It Safe and More Active? *Anticancer Res*. 2022;42(3):1487-93. doi: 10.21873/anticancer.15620.
29. Crist M, Yaniv B, Palackdharry S, Lehn MA, Medvedovic M, Stone T, et al. Metformin Increases Natural Killer Cell Functions in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Through CXCL1 Inhibition. *J Immunother Cancer*. 2022;10(11):e005632. doi: 10.1136/jitc-2022-005632.
30. Løfling LL, Støer NC, Sloan EK, Chang A, Gandini S, Ursin G, et al. β-Blockers and Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes: A Population-Based Cohort Study and Meta-Analysis. *Br J Cancer*. 2022;127(6):1086-96. doi: 10.1038/s41416-022-01891-7.
31. Caparica R, Bruzzone M, Agostinetto E, De Angelis C, Fêde Â, Ceppi M, et al. Beta-Blockers in Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ESMO Open*. 2021;6(2):100066. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100066.
32. Watkins JL, Thaker PH, Nick AM, Ramondetta LM, Kumar S, Urbauer DL, et al. Clinical Impact of Selective and Nonselective Beta-Blockers on Survival in Patients with Ovarian Cancer. *Cancer*. 2015;121(19):3444-51. doi: 10.1002/cnrc.29392.
33. Udumyan R, Botteri E, Jerlstrom T, Montgomery S, Smedby KE, Fall K. Beta-Blocker Use and Urothelial Bladder Cancer Survival: A Swedish Register-Based Cohort Study. *Acta Oncol*. 2022;61(8):922-930. doi: 10.1080/0284186X.2022.2101902.
34. Yan X, Liu P, Li D, Hu R, Tao M, Zhu S, et al. Novel Evidence for the Prognostic Impact of β-Blockers in Solid Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2022;113(PtA):109383. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109383.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons