

Rafaela Pozzobon<sup>1</sup>

# Imunoterapia no Câncer de Pulmão Não Pequenas Células

## Immunotherapy for non small cell lung cancer

### >>> RESUMO

A imunoterapia, com uso dos inibidores de checkpoint, vem mostrando benefícios no tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). Os inibidores de checkpoint podem bloquear vias inibitórias, que impedem a resposta imune contra o câncer, restaurando imunidade anti-tumoral. Atualmente, como monoterapia ou associada a quimioterapia são as opções de escolha para pacientes com CPNPC que apresentam doença avançada, tanto em primeira quanto em segunda linha.

### >>> PALAVRAS-CHAVE

Câncer de pulmão, imunoterapia, inibidores de checkpoint.

### >>> ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have shown remarkable benefit in the treatment of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). ICIs can block inhibitory pathways that restrain the immune response against cancer, restoring and sustaining antitumor immunity. Immunotherapy-based regimen alone or in combination with chemotherapy is now preferred option in first line or salvage setting.

### >>> KEY WORDS

Lung cancer, immunotherapy, Immune checkpoint inhibitors.

---

<sup>1</sup> Médica Oncologista pelo INCA - Médica Oncologista Oncologia D`or  
E-mail: rafaelapozzobon@hotmail.com

## >>> INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a primeira causa de morte relacionada a câncer em homens no Brasil e a segunda entre as mulheres, com estimativa de mais de 30.000 casos novos por ano segundo estatística do Instituto Nacional do Câncer em 2020.

Por muitos anos as opções de tratamento para pacientes diagnosticados com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado eram limitadas a quimioterapia citotóxica, a base de platina, com sobrevida mediana de aproximadamente 6 meses<sup>1</sup>.

Nas últimas décadas, diferentes classes de drogas, incluindo drogas de terapia alvo e inibidores de checkpoint apareceram no arsenal da terapia, resultado em uma mudança de paradigma do tratamento para pacientes com CPNPC<sup>2</sup>.

Portanto na avaliação diagnóstica inicial do câncer de pulmão, é essencial reconhecer o fato de que se trata de uma doença altamente heterogênea. A caracterização molecular precisa é fundamental para melhorar a compreensão da patogênese do tumor, determinar o prognóstico e definir um plano de tratamento personalizado baseado em biomarcadores preditivos. A recomendação é a de que todos os pacientes com CPCNP não escamoso sejam submetidos a testes de: mutações ativadoras do gene *EGFR*, rearranjos do gene *ALK* e rearranjos do gene *ROS1*, além de genes *BRAF*, *MET*, *RET*, *ERBB2 (HER2)* e *KRAS*, por exemplo. Além disso, as amostras devem ser submetidas a testes de biomarcadores preditivos de resposta a inibidores de checkpoint, cujos alvos sejam a via *programmed death 1/programmed death-ligand 1* (PD-L1), tais como a expressão de PD-L1 nas células tumorais e inflamatórias, e a carga de mutação do tumor deve também ser avaliada<sup>3</sup>.

A importância da caracterização molecular do CPCNP foi demonstrada em muitos ensaios, o que teve um grande impacto na prática clínica. Pacientes cujos tumores possuem alterações genéticas oncogênicas que podem ser alvo de terapias direcionadas, e que têm acesso às terapias correspondentes apresentam melhores taxas de resposta, maior sobrevida livre de progressão e melhor pontuação referente à qualidade de vida do que pacientes não selecionados tratados com

quimioterapia tradicional<sup>4</sup>. De fato, o *Lung Cancer Mutation Consortium* analisou tumores de 1.007 pacientes com CPCNP e demonstrou ganhos absolutos na sobrevida global nos pacientes nos quais um agente oncogênico foi identificado em amostras obtidas por meio de biópsia e que receberam as terapias específicas correspondentes em comparação com aqueles que não receberam terapias voltadas para os genótipos (3,5 anos vs. 2,4 anos, razão de risco = 0,69;  $p = 0,006$ )<sup>5</sup>. Isto demonstra a importância de que a coleta de material para diagnóstico seja realizada de forma adequada, para que todos estes testes sejam realizados.

A quimioterapia combinada com platina era a primeira linha de tratamento para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, quando o teste molecular não mostra ativação nos genes *EGFR*, *ALK* ou *ROS* (encontrados em aproximadamente 10-20% dos CPNPC<sup>6</sup>. Estes esquemas levam a uma taxa de resposta que varia de 15- 30%<sup>7</sup>. Para os pacientes que progridem a primeira linha, a segunda linha de tratamento, historicamente consiste em quimioterapia de resgate com taxanes, com taxas de resposta inferiores a 25%<sup>8</sup>.

CPNPC é uma doença heterogênea que apresenta uma carga mutacional, gerando um grande número de potenciais neo-antígenos<sup>9</sup>. Ainda assim, a doença escapa das ações do sistema imune.

As células T apresentam a capacidade de reconhecer proteínas cancerígenas, quando ligadas ao complexo de histocompatibilidade principal (MHC) em células apresentadoras de antígenos (APC). Logo, o sistema imunológico é capaz de controlar a imunogenicidade e a carga tumoral<sup>10</sup>.

Para que ocorra a ativação dos linfócitos T, são necessárias complexas interações entre diversos receptores e seus ligantes. A primeira ligação necessária é entre o receptor do linfócito T (TCR) e o antígeno apresentado em uma molécula de MHC na célula apresentadora de antígenos (APC). Porém, esta única ligação é incapaz de ativar o sistema imunológico, sendo necessário um segundo sinal. Este sinal ocorre através da conexão da molécula de CD28 no linfócito, com o CD80/CD86 que é o seu ligante na APC. Logo, percebe-se que células tumorais não são capazes por si só de desencadear resposta imunológica, sendo necessária ação das APCs<sup>10</sup>.

Existem trajetórias inibitórias, que atenuam esta resposta imunológica. A molécula de CTLA-4, expressa nos linfócitos T depois de ativados, possui grande homologia com a molécula CD28. Ela também apresenta maior afinidade ao CD80/CD86 que a molécula de CD28, ativando uma resposta imunorreguladora que inativa a resposta de linfócitos T.

Os medicamentos com ação nesta interface do sistema imunológico são denominados inibidores de *checkpoint* imunológico.

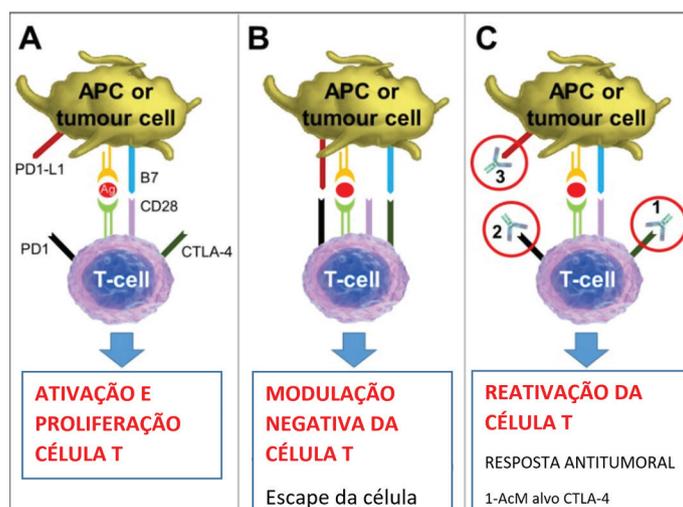
## »» INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICO

Em condições normais, os *checkpoints* imunológicos funcionam como sinais negativos para regular respostas inflamatórias que se seguem à ativação das células T. O *checkpoint* imunológico CTLA-4 foi pela primeira vez caracterizado por Brunet et al. em 1980. Em seguida foi demonstrado que o CTLA-4 na célula T competitivamente se liga ao B7 (CD80) das células apresentadoras de antígenos, interferindo nas interações com o CD28, desta maneira interferindo na co-estimulação da fase inicial da ativação das células T. Subsequentemente, o bloqueio do CTLA-4 com anticorpos demonstrou rejeição do tumor, e emergiu como prova de conceito da inibição dos *checkpoints*

imunológicos. Outro *checkpoint* imunológico, o PD-1, foi clonado em 1992, com a subsequente caracterização do seu ligante, o PDL-1<sup>11,12</sup>. Este ligante PDL-1 está expresso na superfície de múltiplos tecidos tumorais, sendo importantes na função normal do sistema imune. Inibidores do PD-1 impedem o acoplamento deste ligante com o seu receptor, permitindo que o sistema imune reconheça as células tumorais.

Muitos tumores atualmente são conhecidos por utilizar este mecanismo para evitar o ataque das células T e sua morte celular, e anticorpos inibidores dirigidos contra a interação do PD-1 e seus ligantes demonstraram resposta antitumoral<sup>13</sup> (Figura 1).

**Figura 1.** Mecanismo de Ação dos Inibidores de Checkpoint. Os antígenos tumorais são apresentados as células T pelas células apresentadoras tumor (APC) via interação do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e os receptores de células T, representando o primeiro sinal para ativação das células T. Outro sinal co-estimulador envolvendo interação entre B7 nas APCs e CD28 nas células T é necessário para completar a ativação e proliferação de células T (Painel A). Vários co-receptores atuam como moduladores negativos da resposta imune, com diferentes *checkpoints* moleculares. O CTLA-4 é induzido nas células T no período inicial de resposta ao antígeno. CTLA-4 é transportado para a superfície celular, de forma proporcional a estimulação do antígeno.; se ligao B7 com maior afinidade que ao CD28, resultando em inativação específica da célula T (painel B). A via PD-1/PD1-L1 não está envolvida na fase inicial de ativação: ela regula a resposta inflamatória nos tecidos periféricos, mantida pelas células T já ativadas. As células T ativadas fazem uma *upregulation* do PD-1 e os sinais inflamatórios nos tecidos induzem a expressão de PD1-L1s, que fazem uma *down-*



**Figura 1.** adaptado de : Prete A, Salvatori R. Hypophysitis. [Updated 2021 Oct 15]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519842/>

regulation dos linfócitos T ativados, protegendo o tecido comum de destruição colateral, esse mecanismo também é explorado pelas células tumorais para fugir do sistema imune (Painel B). Anticorpos monoclonais (AcM) que bloqueiam tanto CTLA-4 ou PD1/PD1-L1 aumentam atividade citotóxica das células T expandindo sua ativação e proliferação (Painel C). A reativação das células T é responsável pela resposta anti-tumoral pelos efeitos adversos imuno mediados associados ao inibidores de checkpoint.

entre estes micro-ambientes tumorais podem sugerir as respostas heterogêneas a imunoterapia. Diversos fatores deste micro-ambiente, induzem de forma diferentes a expressão de checkpoints imunes<sup>14</sup>. Por exemplo, macrófagos associados a tumores são chave das células imunes relacionadas ao carcinoma de pulmão escamoso, enquanto linfócitos B tem papel no adenocarcinoma.

A expressão tumoral de PD-L1 tem sido amplamente investigada como marcador preditivo de resposta, mas a sensibilidade e especificidade desta conduta é modesta. Os testes de PD-L mostram resultados variados devido ao uso de diferentes tipos de anticorpos e valores de corte<sup>15</sup>. Portanto somente o PD-L1 não pode refletir a complexidade do micro-ambiente tumoral envolvida na resposta a imunoterapia. Em relação aos dados genômicos, a carga de mutação tumoral (TMB) está sendo correlacionada a resposta ao tratamento com anti PD-L1. Estudos mostram que pacientes com alta carga mutacional ( $\geq 10$  mutations/megabase (mut/Mb) mostram melhor resposta a imunoterapia independente da expressão de PD-L1<sup>16</sup>.

## »»» USO DA IMUNOTERAPIA NO CANCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS

Os inibidores de checkpoint (ICI), como PD-1 e CTLA-4 são alvos da imunoterapia no tratamento para CPNPC e tem mostrado melhora significativa nos resultados no tratamento deste tipo de tumor.

CPNPC é caracterizada, de forma ampla, e dois subtipos histológicos: adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas. As diferenças

### Exemplo de resultado de teste de sequenciamento de nova geração

<p><b>Biomarker Findings</b>                  Tumor Mutational Burden - 14 Muts/Mb                  Microsatellite status - MS-Stable</p> <p><b>Genomic Findings</b>                  For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.</p> <p><b>CDK6 amplification</b>                  STK11 loss exons 2-3                  EED loss exons 4-12                  TP53 P128_A129del</p> <p>8 Disease relevant genes with no reportable alterations: ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, KRAS, MET, RET, ROS1</p>	<p><b>Report Highlights</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Targeted therapies with NCCN categories of evidence in this tumor type: Atezolizumab (p. 8), Cemiplimab (p. 9), Durvalumab (p. 10), Nivolumab (p. 11), Nivolumab + Ipilimumab (p. 12), Pembrolizumab (p. 13)</li> <li>Evidence-matched clinical trial options based on this patient's genomic findings: (p. 15)</li> </ul>																
<p><b>BIOMARKER FINDINGS</b></p> <p><b>Tumor Mutational Burden - 14 Muts/Mb</b></p> <p>10 Trials see p. 15</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)</th> <th style="text-align: left;">THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atezolizumab</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Cemiplimab</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Durvalumab</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab + Ipilimumab</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Dostarlimab</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)	Atezolizumab	1	Cemiplimab	1	Durvalumab	1	Nivolumab	1	Nivolumab + Ipilimumab	1	Pembrolizumab	1	Dostarlimab	
THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)																
Atezolizumab	1																
Cemiplimab	1																
Durvalumab	1																
Nivolumab	1																
Nivolumab + Ipilimumab	1																
Pembrolizumab	1																
Dostarlimab																	
<p><b>Microsatellite status - MS-Stable</b></p> <p><b>GENOMIC FINDINGS</b></p> <p><b>CDK6 - amplification</b></p> <p>10 Trials see p. 12</p> <p><b>STK11 - loss exons 2-3</b></p> <p>2 Trials see p. 12</p>	<p>No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)</th> <th style="text-align: left;">THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>none</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>none</td> <td>none</td> </tr> </tbody> </table>	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)	none	none	none	none										
THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)																
none	none																
none	none																

Figura 2. Exemplo de carga de mutação tumoral

## PD-L1 IMMUNOHISTOCHEMISTRY (IHC) ANALYSIS (VENTANA PD-L1 [SP263] Assay)

## Patient Result

Tumor Cell (TC) Score (%)\* 60

\* See table 1 for interpretation.

Figura 3. Exemplo de expressão de PD-L1

As imunoterapias que estão recomendadas para tratamento são:

**Inibidores CTLA-4**

Ipilimumabe

**Inibidores PD-1**

Nivolumabe

Pembroizumabe

**Inibidores PD-L1**

Durvalumabe

Atezolizumabe

## »» NA PRÁTICA CLÍNICA DE ACORDO COM ESTADIAMENTO DO PACIENTE

### **Pacientes com doença localmente avançada E III A (irressecável), IIIB, IIIC**

O tratamento padrão para os casos irressecáveis é a quimioterapia e radioterapia concomitantes (QTRT) definitiva, seguido de durvalumabe de consolidação por 12 meses, conforme dados do estudo PACIFIC<sup>17</sup>, que mostrou melhor tempo de sobrevida livre de doença, taxa de resposta e toxicidade similar, quando comparado ao placebo.

Os pacientes serão submetidos a tratamento com esquema de quimioterapia baseado em platina por dois ou mais ciclos, concomitantemente a radioterapia definitiva. Pacientes sem progressão após este tratamento deverão receber Durvalumabe, de consolidação até completar 12 meses.

### **Pacientes metastáticos sem tratamento prévio (1ª linha de tratamento)**

- **Monoterapia**
- **Pembroizumabe**

Os estudos KEYNOTE-024 e -042 compararam a eficácia de monoterapia com pembrolizumabe a quimioterapia padrão em pacientes com CPNPC sem tratamento prévio.

O estudo fase III KEYNOTE-024 incluiu paciente com tumores escamosos e não escamosos, com expressão de pelo menos 50% de PD-L1 nas células tumorais<sup>18</sup>. Os resultados mostraram que pembrolizumabe teve maior sobrevida livre de progressão (SLP), quando comparado a quimioterapia com menos efeitos adversos quando comparado a quimioterapia.

O estudo KEYNOTE-042 avaliou a eficácia da monoterapia com Pembrolizumabe em pacientes com expressão de PD-L1, nas células tumorais, de pelo menos 1%<sup>19</sup>. Foram incluídos pacientes com CPNP escamosos e não escamosos. O maior ganho de sobrevida global (SG) foi em pacientes com expressão maior que 50%.

#### - **Atezolizumabe**

Estudo fase III com subtipo escamoso e não escamosos mostrou benefício de SG da monoterapia com atezolizumabe em pacientes com expressão de PD-L1 maior que 50%, em relação a quimioterapia, com menos efeito tóxico<sup>20</sup>.

#### • **Imunoterapia combinada com quimioterapia**

A adição de imunoterapia a quimioterapia no tratamento de pacientes virgens de tratamento vem sendo investigada independente da expressão de PD-L1. OS racionais de combinar imunoterapia com quimioterapia são que os agentes quimioterápicos, que são citotóxicos podem: 1) induzir a atividade imunológica; 2) os agentes citotóxicos podem aumentar a apresentação de antígenos; 3) reduzir células T regulatória; 4) induzir a expressão de PD-L1 nas células tumorais<sup>21</sup>.

#### - **Pembroizumabe**

KEYNOTE-189 foi um estudo fase III comparando, em pacientes de primeira linha a adição ou não, de pembrolizumabe a quimioterapia, em paciente sem mutação ALK ou EGFR, no subtipo não escamosos<sup>22</sup>. A taxa de resposta com adição

do pembrolizumabe a quimioterapia foi de 47.6% vs. 18.9% no braço da quimioterapia isolada. O estudo também mostrou benefício de SG em todos os subgrupos de expressão de PD-L1. A adição de pembrolizumabe a quimioterapia não demonstrou aumento de efeitos adversos, incluindo efeitos imuno-mediados.

**- Atezolizumabe**

Impower150 avaliou o papel do atezolizumabe combinado a quimioterapia na primeira linha de pacientes com tumores CPNPC não escamosos. O estudo mostrou aumento da SLP e de SG no grupo com adição da imunoterapia. Este estudo incluiu pacientes com mutações EGFR ou ALK, e estes pacientes também apresentaram benefício no braço contendo atezolizumabe. Uma maior incidência de efeitos adversos foi observada no grupo com atezolizumabe, principalmente anorexia, náusea, diarreia, neutropenia, trombocitopenia e neutropenia febril<sup>23</sup>.

Impower132 também avaliou o papel do atezolizumabe em combinação com quimioterapia no

tratamento de primeira linha de pacientes CPNPC metastáticos, não escamosos, com benefício de SLP, no grupo com atezolizumabe, em pacientes PD-L1 positivos e negativos<sup>24</sup>.

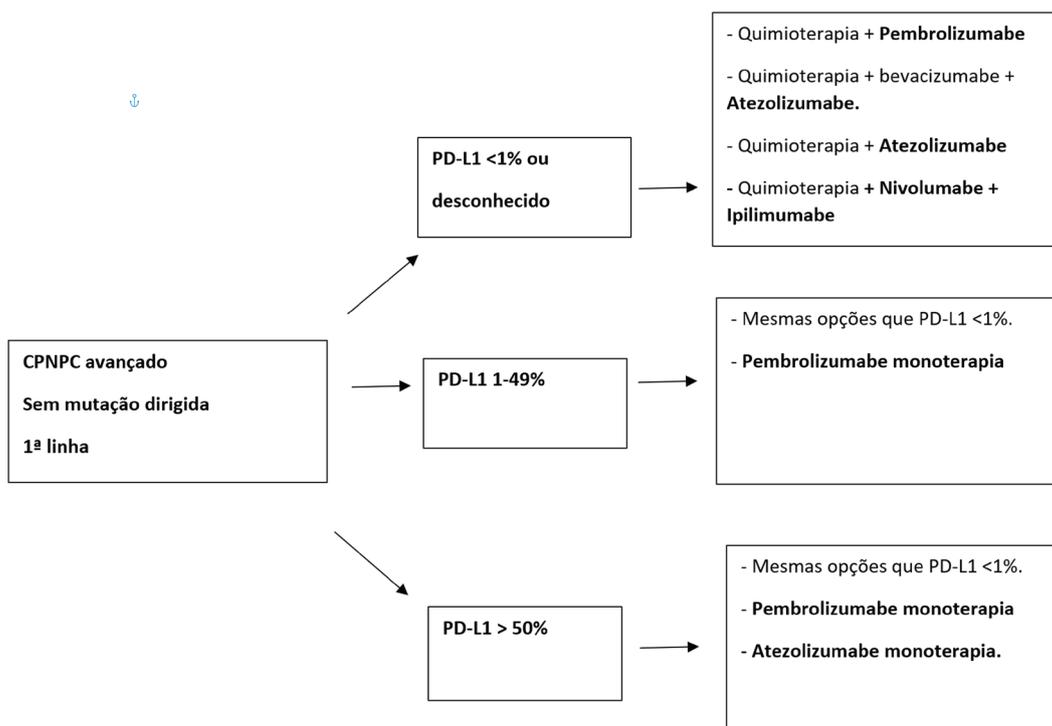
**• Imunoterapia combinada**

**- Ipilimumabe e Nivolumabe (associação de imunoterapia)**

CheckMate227 e CheckMate568 mostraram benefício de SG em pacientes dos subtipos não escamosos ou escamosos, independente da expressão do PD-L1 e a combinação isolada pode ser usada no tratamento de 1ª linha ou associada a quimioterapia. Estes estudos mostram maior benefício de SG e SLP em pacientes com alto TMB (> 10muts/MB)<sup>25</sup>.

Efeitos adversos ocorreram em quase 60% dos pacientes que receberam a combinação de imuno+ quimioterapia. Mais frequentes: pneumonia, diarreia, neutropenia febril, anemia. Eventos fatais ocorreram em 2%: hepatotoxicidade, insuficiência renal aguda, sepse, pneumonite, hemoptise associada a trombocitopenia<sup>26</sup>.

**Fluxograma para tratamento da doença avançada sem mutação dirigida 1ª linha**



### **Pacientes metastáticos com tratamento prévio (2ª linha de tratamento)**

Três drogas: nivolumabe, pembrolizumabe e atezolizumabe foram investigadas para eficácia, em estudos fase III em pacientes com CPNPC previamente tratados.

Fase III CheckMate017 nivolumabe foi comparado com docetaxel em 2ª. linha em pacientes com subtipo escamoso. Nivolumabe mostrou ganho de SG quando comparado a quimioterapia, com qualquer expressão de PD-L1. A taxa de resposta foi de 20% no braço do nivolumabe vs. 9% no de docetaxel e houve menos efeito adversos no grupo do nivolumabe<sup>25</sup>.

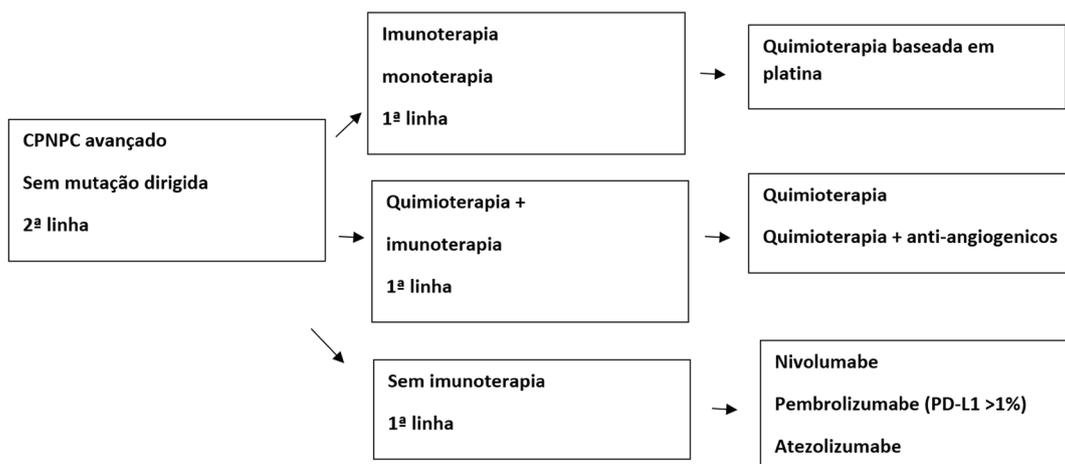
O CheckMate057 avaliou a eficácia de nivolumabe em pacientes no subgrupo não escamosos, também com benefício de SG<sup>26</sup>.

KEYNOTE010 é um estudo fase II/III que comparou uso de pembrolizumabe vs. Docetaxel em pacientes avançados escamosos e não escamosos. Os pacientes tinham que ter tumores com expressão de PD-L1>, a SG foi superior no braço com Pembrolizumabe. Os pacientes com expressão de PD-L1 > 50% tiveram o maior benefício. Os efeitos adversos também foram menores no grupo da imunoterapia<sup>27</sup>.

O estudo OAK avaliou a eficácia e segurança de atezolizumabe em ambas histologias. Não havia necessidade de expressão de PD-L1 para elegibilidade. A imunoterapia mostrou maior SG, independente da expressão de PD-L1<sup>28</sup>.

De forma geral, os estudos acima mostraram maior sobrevida global e taxa de resposta com imunoterapia, quando comparada a quimioterapia e com menor toxicidade.

#### **Fluxograma para tratamento da doença avançada sem mutação dirigida 2ª linha**



## **>>> TOXICIDADE A IMUNOTERAPIA**

Eventos adversos relacionados a imunoterapia (irAEs) são efeitos colaterais inflamatórios imunomediados. A fisiopatologia relacionada aos irAEs não é muito bem conhecida, mas parece estar relacionada a uma ruptura da homeostase imunológica<sup>29</sup>.

Estudos recentes sugerem que a ocorrência de irAEs prediz eficácia do tratamento da imunoterapia nos pacientes com CPNPC<sup>30</sup>, mas ao

mesmo tempo está associada a descontinuação do tratamento. A toxicidade pode ocorrer com vários sinais e sintomas: pele (rash, prurido), gastro-intestinal (colite), fígado (hepatite), pâncreas (pancreatite), endócrino (tireoidite, insuficiência adrenal, hipofisite, diabetes mellitus tipo 1), pulmão (pneumonite), rim (proteinúria), olhos (uveíte), sistema nervoso (miastenia gravis, neuropatia periférica, encefalite, mielite transversa), cardiovascular (miocardite) e musculoesquelética (artrite).

A incidência de toxicidades graus 3 ou mais é de 7 a 13% em pacientes com CPNPC tratados com inibidores de PD-1<sup>31</sup>. Como a imunoterapia aumenta a ativação do sistema imune, as células T podem atacar células normais do corpo, levando a condições inflamatórias que mimetizam doenças auto-imunes, algumas das quais podem ser muito graves. Esses efeitos adversos imunomediados podem ocorrer durante qualquer período do tratamento, até mesmo após descontinuação do tratamento. A gravidade dos efeitos adversos pode variar de pacientes assintomáticos (somente com alterações laboratoriais) a condições ameaçadoras da vida e podem acumular durante o curso do tratamento. Tratamentos combinados aumentam a gravidade dos efeitos adversos, então maior atenção é necessária. Testes laboratoriais regulares e exames físicos de rotinas devem ser realizados para detectar qualquer toxicidade, pois a maioria dos efeitos adversos pode ser manejada de forma efetiva se detectado e tratado precocemente.

Se a toxicidade for leve, a imunoterapia pode ser mantida, porém se o efeito for grave o tratamento deverá ser interrompido imediatamente, não há redução de dose no tratamento com imunoterapia.

## DURAÇÃO DO TRATAMENTO <<<

A duração do tratamento dos inibidores de checkpoint PD-1/PD-L é até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Ainda é incerto quando descontinuar a droga e pacientes que alcançaram resposta completa. Estudos retrospectivos sugerem que é viável interromper o tratamento em pacientes com resposta completa, pois a resposta é mantida em aproximadamente 80 a 90% dos pacientes<sup>32</sup>.

## CONCLUSÃO <<<

A imunoterapia levou a um novo paradigma no tratamento do CPNPC. Os médicos agora possuem opções como monoterapia com inibidores de PD-1 ou Inibidores PD-1/PD-L1 associados a quimioterapia, com um número crescente de pacientes alcançando respostas duradouras.

Para otimizar o uso da imunoterapia precisamos ainda de melhores biomarcadores preditivos, e estudos são necessários para entender os mecanismos de resistência a esta classe de drogas.

## >>> REFERÊNCIAS

- 1- Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:523-529.
- 2- Arbour KC, Riely GJ. systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review. *JAMA.* 2019;322:764-774.
- 3- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018;13(3):323-358.
- 4- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
- 5- Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014;311(19):1998-2006..
- 6- Aisner DL, Marshall CB. Molecular pathology of nonsmall cell lung cancer: a practical guide. *Am J Clin Pathol* 2012;138:332-46.
- 7- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.

- 8- Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for secondline treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-73.
- 9- Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124-8
- 10- Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol* 2013;14:1014-22. 25. Neurath MF, Finotto S. The emerging role of T cell cytokines in non-small cell lung cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2012;23:315-22
- 11- Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion [published correction appears in *Nat Med*. 2002;8:1039]. *Nat Med*. 2002;8:793-800.
- 12- Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000;192:1027-34.
- 13- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PDL1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:207-12.
- 14- Faruki H, Mayhew GM, Serody JS, Hayes DN, Perou CM, Lai-Goldman M. Lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma gene expression subtypes demonstrate significant differences in tumor immune landscape. *J Thorac Oncol* 2017;12:943-953.
- 15- Seo JS, Kim A, Shin JY, Kim YT. Comprehensive analysis of the tumor immune micro-environment in non-small cell lung cancer for efficacy of checkpoint inhibitor. *Sci Rep* 2018;8:14576.
- 16- Mehnert JM, Monjazeb AM, Beerthuijzen JM, Collyar D, Rubinstein L, Harris LN. The challenge for development of valuable immuno-oncology biomarkers. *Clin Cancer Res* 2017;23:4970-4979.
- 17- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 13;379(24):2342–50.
- 18- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Cs sz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.
- 19- Lopes GW, Kudaba I, Kowalski D, Cho BC, Castro G, et al. Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic nsclc with a PD-L1 tumor proportion score  $\geq 1\%$ : open-label, phase 3 keynote-042 study. *J Clin Oncol* 2018;36:36.
- 20- Herbst, R. S. et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N. Engl. J. Med*. 383, 1328–1339 Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ* 2014;21:15-25.
- 21- Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ* 2014;21:15-25.
- 22- Gandhi L, Garassino MC. Pembrolizumab plus chemotherapy in lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:e18.
- 23- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-2301.
- 24- Papadimitrakopoulou VA, Cobo M, Bordon R, Longeras PD, Szalai Z, Ursol G, Novello S, Orlandi F, Ball S, Goldschmidt J, et al. Impower132: PFS and safety results with 1l atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC. Proceedings of the IASLC 19th World Conference on Lung Cancer 2018; 2018 September 23-26; Toronto, Canada. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer; 2018.

- 25- Ready N, Hellmann MD, Awad MM, Otterson GA, Gutierrez M, Gainor JF, Borghaei H, Jolivet J, Horn L, Mates M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (checkmate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. *J Clin Oncol* 2019;37:992-1000
- 26- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.
- 27- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.
- 28- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-265.
- 29- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-168.
- 30- Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, Kaneda H, Hasegawa Y, Tanaka K, Takeda M, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:374-378.
- 31- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5:95.
- 32- Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, Hwu WJ, Weber JS, Gangadhar TC, Joseph RW, et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1668-1674.