

HOT TOPICS

ASSOCIAÇÕES DE IMUNOTERAPIA EM DOENTES CPNPC EM ESTÁDIO IV

NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

COORDENADORA

■ Maria Teresa Almodovar



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com

Com apoio à divulgação da:



HOT TOPICS

ASSOCIAÇÕES DE IMUNOTERAPIA EM DOENTES CPNPC EM ESTÁDIO IV

NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

COORDENADORA

■ **Maria Teresa Almodovar**



PERMANER
www.permayer.com



PERMANYER

www.permanyer.com

© 2021 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 6.º Dtº
1050-084 Lisboa
Tel.: 21 315 60 81
permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

ISBN da coleção: XXXXXXXXXX
ISBN: XXXXXXXXXX
Dep. Legal: XXXXXXXXXX
Ref.: 5233BP191

Reservados todos os direitos

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Autores



Ana Figueiredo

*Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CHUC
Coimbra*

Carolina Pereira

*Interna de Oncologia Médica
Serviço Oncologia Médica do Instituto Português
de Oncologia de Lisboa
E.P.E.*

Fernanda Estevinho

*Oncologia Médica
Serviço de Oncologia do Hospital Pedro Hispano
Unidade Local de Saúde de Matosinhos
Matosinhos*

Margarida Felizardo

*Serviço de Pneumologia
Hospital Beatriz Ângelo
Loures*

Sofia Sousa

*Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CHUC
Coimbra*

Telma Lopes

*Serviço de Pneumologia
Hospital Beatriz Ângelo
Loures*

Telma Sequeira

*Assistente Hospitalar de Pneumologia
Serviço de Pneumologia do Instituto Português
de Oncologia de Lisboa
E.P.E.
Assistente Convidada de Genética
Faculdade de Medicina da Universidade
de Lisboa*

Abreviaturas



| | | | |
|--------------------------------|--|-------------------------------|---|
| ABCP | atezolizumab + bevacizumab + carboplatina e paclitaxel | IL | interleucinas |
| ACP | atezolizumab + carboplatina com paclitaxel | IMC | índice de massa corporal |
| ADN | ácido desoxirribonucleico | imRECIST | <i>Immune-modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> |
| AINE | anti-inflamatório não esteroide | irAE | eventos adversos imunorrelacionados |
| ALK | <i>anaplastic lymphoma kinase</i> | iRECIST | <i>ImmunoTherapy Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> |
| ALT | alanina aminotransferase | LH | <i>luteinizing hormone</i> |
| APC | células apresentadoras de antígenos | LRA | lesão renal aguda |
| ASC | área superfície corporal | LSN | limite superior normalidade |
| ASCO | <i>American Society of Clinical Oncology</i> | mDOR | duração de resposta mediana |
| AST | aspartato aminotransferase | MDSC | células supressoras derivadas da linhagem mielóide |
| AVD | atividade de vida diária | MFM | micofenolato de mofetil |
| BCP | bevacizumab + carboplatina e paclitaxel | NET | necrólise epidérmica tóxica |
| BNP | péptido natriurético B | OR | <i>odds ratio</i> |
| BSC | <i>best supportive care</i> | ORR | taxa de resposta objetiva |
| CMR | resposta metabólica completa | PD | progressão da doença |
| CMV | citomegalovírus | PD-1 | <i>programmed cell death receptor 1</i> |
| CP | cancro do pulmão | PD-L1 | <i>programmed cell death ligand 1</i> |
| CPNPC | cancro do pulmão de não pequenas células | PET | tomografia emissora de positrões |
| CPNPC-E | CPNPC- escamosos | PS | escala de <i>performance status</i> |
| CPNPC-NE | CPNPC- não escamosos | QoL | qualidade de vida |
| CTLA-4 | <i>cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4</i> | Qt | quimioterapia |
| DHL | desidrogenase láctica | RC | resposta completa |
| DM | diabetes <i>mellitus</i> | RECIST | <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> |
| DOR | duração da resposta objetiva | RP | resposta parcial |
| EA | eventos adversos | SD | doença estabilizada |
| EC | ensaios clínicos | SG | sobrevivência global |
| ECOG | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> | SK | sarcoma de Kaposi |
| EGFR | <i>epidermal growth factor receptor</i> | SLP | sobrevivência livre de progressão |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> | SpO2 | saturação periférica de oxigénio |
| ESMO | <i>European Society of Medical Oncology</i> | SR | suprarrenal |
| ev | endovenoso | SSJ | síndrome Steven Johnson |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> | TAM | macrófagos associados ao tumor |
| FSH | <i>follicle-stimulating hormone</i> | TC | tomografia computadorizada |
| FT4 | <i>free thyroxine</i> | TCD | taxa de controlo da doença |
| GI | gastrointestinais | TMB | carga tumoral mutacional |
| HR | <i>hazard ratio</i> | TNFα | fator de necrose tumoral α |
| IC | células imunes que infiltram o tumor | TPS | <i>tumour proportional score</i> |
| ICI | inibidores do <i>checkpoint</i> imunitário | Treg | T reguladores |
| ICP | inibidores dos <i>checkpoints</i> imunológicos | TSH | hormona estimuladora da tiroide |
| IFN-γ | interferão-gama | TSLP | taxa de sobrevivência livre de progressão |
| | | TVP | trombose venosa profunda |
| | | UCI | unidade de cuidados intensivos |

Índice



| | |
|--|-----|
| Prólogo <i>M.T. Almodovar</i> | VII |
| Capítulo 1 Novas abordagens terapêuticas em CPNPC não escamoso <i>M. Felizardo e T. Lopes</i> | 1 |
| Capítulo 2 Novas abordagens terapêuticas no CPNPC escamoso <i>S. Sousa e A. Figueiredo</i> | 10 |
| Capítulo 3 Populações especiais (idosos, <i>Performance status</i> <2, imunossupressão, doenças infecciosas e autoimunes) <i>F. Estevinho</i> | 18 |
| Capítulo 4 Gestão de toxicidades associadas à imunoterapia <i>T. Sequeira e C. Pereira</i> | 26 |

Introdução



O cancro de pulmão foi, em 2020, a principal causa de morte por cancro entre homens e mulheres, no mundo¹ e em Portugal², no entanto foi também em 2020 que se começou a notar uma inflexão na curva de sobrevivência das pessoas com cancro do pulmão – tal se deve à diminuição dos hábitos tabágicos mas também ao aparecimento de novos tratamentos. Durante muitos anos, as opções de tratamento para pessoas diagnosticadas com cancro de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado foram quimioterapias citotóxicas, com uma sobrevivência global mediana de aproximadamente seis meses³. Nos anos 90 do século XX, com o aparecimento de terapêuticas-alvo, começou a sobrevivência e a qualidade de vida começou também a melhorar naqueles cujo tumor mostrava alterações genéticas tratáveis³. Mas foi nos últimos cinco anos que o prognóstico dos doentes com CPNPC avançado melhorou significativamente, devido sobretudo aos inibidores do *checkpoint* imunitário (ICI)⁴ – estão disponíveis ICI com mecanismos de ação variados, incluindo agentes dirigidos contra o ligante-1 de morte programada (PD-L1) (nivolumab, pembrolizumab), PD-L1 (atezolizumab, durvalumab), e CTLA-4 (ipilimumab). De todos os fatores potencialmente preditivos, a expressão do PD-L1 é o único aceite para seleção de doentes para tratamento com ICI isolados⁴. Há tratamentos de agente único, imunoterapia de combinação, imunoterapia em conjunto com quimioterapia e imunoterapia combinada com quimioterapia e inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Nos dois primeiros capítulos deste livro são abordadas as indicações atuais para imunoterapia no tratamento de doentes com CPNPC avançado escamoso e não-escamoso, respetivamente, e conforme a determinação de PD-L1.

Os ICI, embora menos tóxicos do que a quimioterapia, não são isentos de toxicidade, a qual é, na sua maioria, uma toxicidade mediada imunologicamente. O conhecimento das manifestações mais frequentes, o seu diagnóstico atempado e como as abordar são aspetos fundamentais para quem trata estes doentes, e serão abordados num capítulo específico, o Capítulo 3.

Finalmente, temos as pessoas com condições de mau prognóstico, como metástases cerebrais e mau *performance status*, ou com patologias associadas que podem interferir nas respostas imunológicas dos doentes, como as doenças autoimunes, ou ainda aquelas que necessitam de corticoides para o seu tratamento. Estas pessoas foram excluídas, na maioria, dos estudos clínicos que deram origem à aprovação destes fármacos por questões de segurança. No entanto, representam uma percentagem importante da população com cancro do pulmão e os dados de vida real começam a mostrar utilidade nestas populações, como foi abordado no Capítulo 4.

Este livro foi feito com o saber e a dedicação das suas autoras, Ana Figueiredo, Sofia Sousa Margarida Felizardo, Telma Lopes, Telma Sequeira, Carolina Pereira e Fernanda Estevinho, às quais deixo o meu Muito Obrigada.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
2. Globocan Portugal fact sheet. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
3. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi III A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1515-22.
4. Shields MD, Marin-Acevedo JA, Pellini B. Immunotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2021;41:e105-e127. Disponível em: https://doi.org/10.1200/EDBK_321483

Maria Teresa Almodovar

Serviço de Pneumologia

*Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil
Lisboa*



Novas abordagens terapêuticas em CPNPC não escamoso

M. Felizardo e T. Lopes

ATUALMENTE, COM AS ABORDAGENS DISPONÍVEIS, QUAIS SÃO OS FATORES QUE INFLUENCIAM A SELEÇÃO DA TERAPÊUTICA?

Nas últimas duas décadas assistimos a uma evolução vertiginosa no tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) com e sem mutações *driver*.

Contudo, a par da panóplia de opções existentes, a seleção terapêutica deve ser pautada por uma avaliação clínica individualizada. Fatores como histologia e biomarcadores, como o perfil molecular e a expressão de *programmed death-ligand 1* (PD-L1), são fundamentais para a correta seleção da terapêutica. No entanto, outros fatores devem ser avaliados como a escala de *performance status* (PS) do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), as comorbilidades e a idade do doente¹.

As escalas de PS-ECOG e de Karnofsky são ferramentas utilizadas para avaliar o compromisso funcional dos doentes. São ambas utilizadas para «medir» de uma forma *standard* o impacto da doença na limitação das atividades de vida diária. De uma forma transversal, avaliam parâmetros como a capacidade de autocuidado, a atividade e a habilidade física. Na nossa prática, e em ensaios clínicos, a escala de PS-ECOG é a mais utilizada.

As comorbilidades devem ser consideradas em dois momentos: o da decisão terapêutica e o da

gestão das toxicidades associadas à mesma. As principais comorbilidades são as cardiovasculares, as insuficiências de órgão, a presença de doenças autoimunes, de patologia infecciosa aguda/crónica ou a presença de imunossupressão secundária a transplantes a fármacos utilizados em muitas das patologias citadas previamente. A idade por si só, não parece ter relação nem com o aumento da toxicidade nem com a diminuição da eficácia, tendo por isso mesmo de ser avaliada conjuntamente com o PS-ECOG e as comorbilidades individuais.

Para além dos fatores já referidos, também as preferências do doente e as normas/regulamentos de cada país devem ser tomadas em consideração. Relativamente ao acesso aos fármacos e respetivas autorizações, como sabemos, dependem de autoridades reguladoras europeias e nacionais.

Em suma, os fatores mais importantes a ter em conta na seleção da terapêutica são as características individuais de cada doente e a caracterização da sua doença, tendo como objetivo a escolha da terapêutica o mais personalizada possível. As decisões terapêuticas devem ser tomadas num ambiente multidisciplinar, que já demonstrou benefício nos *outcomes* clínicos.

É ASSIM TÃO IMPORTANTE A EXPRESSÃO DE PD-L1?

Sim, a expressão de PD-L1 é importante. É um biomarcador preditivo de resposta à imunoterapia, útil, mas não perfeito.

Com a mudança de cenário do tratamento do cancro nos últimos anos, a imunoterapia tornou-se uma opção terapêutica cada vez mais utilizada. O objetivo deste biomarcador é selecionar os doentes de modo a não os expor a terapêuticas ineficazes, dado que as toxicidades destes agentes não são desprezíveis, ou seja, selecionar o doente ideal para a terapêutica «x», permitindo uma escolha adequada e individualizada.

A expressão de PD-L1 é determinada por imunohistoquímica. Há vários testes para a sua determinação que estão aprovados, alguns avaliam a expressão de PD-L1 em células tumorais, usando o *tumour proportional score* (TPS), outros a expressão em células tumorais (CT) ou em células imunes (IC) que infiltram o tumor. Contudo, estes testes/plataformas não têm a mesma sensibilidade nem reprodutibilidade. Constatou-se que, análises das mesmas amostras usando plataformas diferentes, levaram a resultados discordantes, tendo isso efeito direto na elegibilidade do anticorpo anti-PD-1/anti-PD-L1 escolhido. Na comparação do desempenho analítico de cada teste, podemos verificar que 22C3, 28-8 e SP263 têm uma *performance* similar, o SP142 é um teste com menor sensibilidade diagnóstica². Também há uma variabilidade na interpretação por parte do patologista. Relativamente à amostra, também há pormenores que não são lineares. O que é uma amostra ótima? Será a mais representativa ou a que dá mais certezas de obter um resultado positivo? Qual o *timing* adequado para a obtenção da melhor amostra: o do diagnóstico ou o da recidiva/progressão? Devemos testar no tumor ou nas metástases?

Em resumo, para além da variabilidade dos testes e da interpretação do patologista ou das características da amostra, há ainda outros fatores que devem ser considerados como a heterogeneidade intratumoral, a imunidade dinâmica do hospedeiro e o facto de o teste inicial poder não refletir a expressão real do PD-L1². Para colmatar estes vieses, os modelos combinados de biomarcadores tendem a melhorar a *performance* da associação biomarcador-resposta à terapêutica. A carga tumoral mutacional (TMB) é um dos mais

utilizados. Contudo, não tem uma definição padrão e a sua relação com a expressão de PD-L1 não é linear. A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou em 2020, e com a plataforma do *Foundation OneCDx*, que TMB elevado terá ≥ 10 mutações/Mb. O futuro vai trazer modificações, quer a nível da implementação de patologia digital com quantificação automática do PD-L1 quer a nível de outros biomarcadores ou da associação de vários. Aguardam-se resultados de vários estudos.

COMO ABORDAR EM 1.ª LINHA UM DOENTE COM CPNPC NÃO-ESCAMOSO, EM ESTÁDIO IV, SEM MUTAÇÕES DRIVER E COM EXPRESSÃO DE PD-L1 $\geq 50\%$ E QUAIS FORAM OS ESTUDOS QUE DEMONSTRARAM SUPERIORIDADE DA IMUNOTERAPIA VS. A TERAPÊUTICA STANDARD?

De acordo com as *guidelines* da *European Society of Medical Oncology* (ESMO)¹, a terapêutica preconizada para um doente com CPNPC não escamoso, em estágio IV, sem mutações *driver* e com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$, é a imunoterapia em monoterapia (se não houver contraindicações para a mesma).

O estudo KEYNOTE-024³ foi um estudo de fase III, aleatorizado, que comparou a eficácia do pembrolizumab com a quimioterapia (Qt) de 1.ª linha baseada num duplete de platina em doentes com CPNPC, em estágio IV, sem terapêutica prévia, com expressão PD-L1 $\geq 50\%$, sem mutações receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou translocação do *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) e com PS-ECOG 0-1.

Foram aleatorizados 305 doentes, 154 dos quais para o braço de pembrolizumab de 3/3 semanas (até dois anos) vs. 151 para o braço de 4-6 ciclos de Qt (escolha do investigador). Houve possibilidade de *crossover* do braço da Qt aquando da progressão da doença. A avaliação de todos os *endpoints* favoreceu o pembrolizumab,

nomeadamente a taxa de resposta objetiva (ORR) de 45 vs. 28%; sobrevivência livre de progressão (SLP) 7,7 vs. 5,5 meses (HR: 0,5; IC 95%: 0,37-0,68; $p < 0,001$) e sobrevivência global (SG) (HR: 0,6; IC 95%: 0,41-0,89; $p = 0,005$), apesar do *crossover*. A manutenção do *follow-up* confirmou estes benefícios, nomeadamente na mediana da SG (mSG) aos cinco anos, que foi de 26,3 vs. 13,4 meses (HR: 0,67; IC 95%: 0,41-0,81). Constataram-se menores toxicidades graus 3-5 no braço da imunoterapia, apesar da maior duração de tratamento. Este estudo permitiu a aprovação do pembrolizumab em 1.ª linha neste grupo de doentes.

O KEYNOTE-042⁴, outro estudo de fase III (doentes com PD-L1 superior a 1%) demonstrou um claro benefício na SG em doentes com expressão mais elevada (superior ou igual a 50%). Este foi mais um estudo que reforçou o benefício desta terapêutica neste grupo de doentes. O CheckMate 026⁵ que utilizou o nivolumab vs. Qt com duplete de platina não mostrou benefícios nos *endpoints* avaliados; contudo, uma análise retrospectiva exploratória que avaliou o impacto da TMB conseguiu demonstrar a relação entre TMB elevadas e melhoria da ORR e da SLP no grupo da imunoterapia.

O IMpower 110⁶, outro estudo de fase III, aleatorizado, incluiu 572 doentes numa razão 1:1 e comparou a eficácia de atezolizumab de 3/3 semanas vs. Qt de 1.ª linha baseada num duplete de platina (quatro a seis ciclos) em doentes com CPNPC, em estágio IV, sem terapêutica prévia, com PD-L1 no mínimo de 1%.

A expressão do PD-L1 foi avaliada com teste de imunohistoquímica VENTANA SP142, que mede a expressão de PD-L1 nas células tumorais e nas células imunes que infiltram o tumor². Foram também realizadas análises de eficácia em subgrupos definidos de acordo com o uso de outros algoritmos (22C3 e SP 263 que avaliam a expressão PD-L1 nas células tumorais) e da TMB. Não houve a possibilidade de *crossover* neste estudo.

Numa análise interina da SG, o atezolizumab demonstrou benefício no grupo com PD-L1 CT ≥

50% (CT3) ou IC ≥ 10% (IC3) e, independentemente da sensibilidade desta técnica, os resultados foram concordantes nos três algoritmos, nos doentes com expressão de PD-L1 ≥ 50%. A TMB que tem um valor preditivo de resposta à imunoterapia, contudo, neste estudo não se conseguiu estabelecer uma relação direta entre o seu valor e o do PD-L1, o que pode ser justificado pelo *cut-off* utilizado.

No subgrupo de doentes EFGR e *ALK wild-type* com maior expressão de PD-L1 (205 doentes), a SG foi 7,1 meses superior no braço da imunoterapia (HR: 0,59; IC 95%: 0,40-0,89; $p = 0,01$), bem como a mediana da sobrevivência livre de progressão (mSLP) (8,1 vs. 5 meses) e a ORR 38,3 vs. 28,6%. O atezolizumab apresenta-se como um fármaco promissor na 1.ª linha de CPNPC com expressão de PD-L1 elevada (CT3 ou IC3 no desenho do estudo), mas ainda não aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA).

Após vários estudos, que demonstraram a superioridade da imunoterapia em 1ª linha vs. a terapêutica standard, hoje é consensual a importância da imunoterapia no tratamento de 1ª linha do CPNPC.

Contudo, as normas de orientação terapêutica que utilizamos baseiam-se em ensaios clínicos que não incluem doentes com PS-ECOG ≥ 2 e em que doentes com idades superiores a 70 anos e/ou com comorbilidades são bastante sub-representados.

Mas, como sabemos e como os estudos de vida real confirmam, por vezes os nossos doentes PS-ECOG 2 e com idades mais avançadas são propostos para terapêuticas como a imunoterapia, desde que não tenham comorbilidades que contraindiquem esta opção.

No grupo em que, pelo PS-ECOG ou pelas comorbilidades, a imunoterapia não esteja indicada, outras opções terapêuticas devem ser assumidas, como a Qt (ou em duplete ou em monoterapia), ou, na impossibilidade da Qt, a alternativa mais válida será o best supportive care (BSC). Este raciocínio é válido para todos os doentes com CPNPC, independentemente da expressão do PD-L1.

AINDA SOBRE ESTE SUBGRUPO DE DOENTES, HÁ «ESPAÇO» PARA RETRATAMENTO COM IMUNOTERAPIA? EM QUE SITUAÇÕES?

Sim, parece haver «espaço» para retratamento com imunoterapia, mas a literatura no CP ainda é parca e com poucos doentes. A eficácia e a segurança do mesmo tratamento após a sua descontinuação não é uma questão linear.

Há dados relativamente ao retratamento de doentes do KEYNOTE-024 e 042. Brahmer, et al.⁷ apresentaram na ESMO de 2020 o *update* da SG aos cinco anos do KEYNOTE-024 e apresentou os dados dos doentes que receberam retratamento (n = 12). Por protocolo, os doentes suspenderam a imunoterapia aos dois anos ou quando atingiram resposta completa (RC) e foram elegíveis para retratamento aquando da progressão da doença (PD). Doze dos 39 que completaram os dois anos de imunoterapia seguiram com retratamento em monoterapia. A mediana das idades destes doentes foi 60 anos, 75% com PS-ECOG 1 e 8,3% com patologia escamosa. Dos 12 doentes, oito continuavam vivos na data *cut-off* (1 de junho de 2020); 10 (83%) tiveram resposta parcial (RP) ou doença estabilizada (SD). Ocorreram efeitos adversos, todos de grau 1-2 em cinco doentes (42%).

Em 2021, Cho, et al.⁸ apresentaram os resultados da sobrevivência aos três anos do KEYNOTE-042, os *outcomes* clínicos dos 102 doentes que completaram os dois anos (35 administrações) e dos doentes que foram retratados (n = 26). O *follow-up* mediano foi de 46,9 meses (35,8-62,1; data *cut-off* (21 de fevereiro de 2020). Os doentes que completaram os dois anos com SD ou que suspenderam após confirmação de RC e depois tiveram PD. Nessa altura, se cumprissem os critérios eram propostos para mais 17 administrações. Dos 26 doentes, 17 (65,4%) eram do género masculino, com mediana de idade de 60,5 anos (49-75) e 19 (73,1%) eram fumadores ou ex-fumadores. Desde o início do retratamento, mPFR de 11,3

meses e ORR de 15,4%. Dos 26 doentes, quatro apresentaram RP e 80,8% estavam vivos à data do *cut-off*.

Estes números são pouco significativos e não respondem às dúvidas que o retratamento levanta, nomeadamente na questão da duração da memória imunológica, do tempo aceitável até ao retratamento, do fármaco que deve ser utilizado no retratamento – o mesmo ou em associação?

Dos estudos existentes, nomeadamente realizados noutros cancros que não o CP, o retratamento parece ter uma eficácia encorajadora e uma segurança aceitável. São necessários mais estudos prospetivos para explorar as estratégias mais promissoras e a população que efetivamente irá beneficiar desta estratégia.

COMO ABORDAR EM 1ª LINHA UM DOENTE CPNPC NÃO ESCAMOSO EM ESTÁDIO IV SEM MUTAÇÕES DRIVER E COM EXPRESSÃO DE PD-L1 INFERIOR A 50%?

A terapêutica preconizada para um doente com CPNPC não escamoso, em estágio IV, sem mutações *driver* e com expressão de PD-L1 < 50%, é a associação de imunoterapia com Qt (se não houver contraindicações).

O estudo KEYNOTE-189⁹ foi um estudo de fase III, aleatorizado com 616 doentes (2:1) que comparou a eficácia de 200 mg de pembrolizumab + Qt (platina + pemetrexedo) vs. placebo + Qt, em doentes com CPNPC não-escamoso, em estágio IV, sem terapêutica prévia, com expressão PD-L1 < 50%, sem mutações EGFR ou translocação do *ALK* e com PS ECOG 0-1. Após quatro ciclos de 3/3 semanas, seguia-se a manutenção com pembrolizumab/pemetrexedo vs. placebo/pemetrexedo até dois anos. Os doentes que progrediram no braço do pemetrexedo tiveram a possibilidade de fazer *crossover* para o braço da imunoterapia.

A mSG foi superior no braço do pembrolizumab/Qt, 22 vs. 10,6 meses (HR: 0,6; IC 95%:

0,50-0,72; $p = 0,005$). A mSLP também foi superior no braço da associação 9 vs. 4,9 meses (HR: 0,48; IC 95%: 0,40-0,58; $p < 0,0001$), bem como a sobrevivência livre de progressão 2 (SLP2), a ORR e a duração da resposta objetiva (DOR). Estes benefícios foram evidentes independentemente da expressão de PD-L1. A associação pembrolizumab/Qt tem um bom perfil de segurança, embora com aumento dos efeitos adversos graus 3-5 imunomediados, contudo perfeitamente geríveis. Dos doentes que completaram as 35 administrações (dois anos), 80,4% estavam vivos após quatro anos de *follow-up*.

Este estudo permitiu a aprovação da associação de pembrolizumab com Qt em 1.ª linha neste grupo de doentes.

O IMpower 150¹⁰, outro estudo de fase III, que incluiu 1202 doentes com CPNPC não-escamosos, em estágio IV, sem terapêutica prévia. O braço do atezolizumab/bevacizumab/Qt demonstrou benefício na mSLP e na mSG, (independentemente da expressão de PD-L1 e em doentes sem mutações *driver*) quando comparado ao braço do bevacizumab/Qt. No braço da tripla associação, a mSLP foi de 8,3 vs. 6,8 meses (HR: 0,62; IC 95%: 0,52-0,74; $p < 0,001$), e a mSG de 19,8 vs. 14,9 meses (HR: 0,76; IC 95%: 0,63-0,93). Os resultados deste estudo permitiram que esta associação tripla seja uma alternativa terapêutica em doentes com CPNPC não-escamosos, em estágio IV, PS-ECOG 0-1 e sem contraindicações para imunoterapia.

Este estudo também incluiu doentes com mutações EGFR/translocações do *ALK* e mesmo este pequeno subgrupo de doentes mostrou benefícios no braço da tripla associação, podendo ela ser uma oportunidade terapêutica após terapêutica com inibidores da tirosina cinase.

Outro estudo de fase III, o IMpower 130¹¹ também demonstrou benefício da associação atezolizumab/Qt vs. Qt isolada, quer a nível da SG (18,6 vs. 13,9 meses; HR: 0,79; IC 95%: 0,64-0,98; $p = 0,033$), quer da SLP (7 vs. 5,5 meses; HR: 0,64; IC 95%: 0,54-0,77; $p < 0,001$), em doentes com CPNPC não-escamoso, em estágio IV.

Relativamente a estudos com outro tipo de associações como imunoterapia/imunoterapia, a associação de anti-PD-1 com anti-CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) mostrou-se interessante por serem dois fármacos com ações complementares nas células T. O estudo demonstrou benefício na SG vs. a Qt isolada. No CheckMate 227¹² foram aleatorizados doentes com CPNPC em estágio IV. Na avaliação aos três anos, continuou a existir benefício na mSG no braço da nivolumab/ipilimumab vs. Qt independentemente da expressão do PD-L1. Nos doentes com PD-L1 $\geq 1\%$ (17,1 vs. 14,9 meses; HR: 0,79; IC 95%: 0,67-0,93) e com PD-L1 $< 1\%$ (17,2 vs. 12,2 meses; HR: 0,64; IC 95%: 0,51-0,81). Esta associação representa uma alternativa terapêutica, mas não tem aprovação pela EMA.

O CheckMate 9LA¹³, também um estudo de fase III, que associa imunoterapia/imunoterapia/Qt, foi realizado com doentes com CPNPC, em estágio IV, sem mutações *drive* nem terapêutica prévia e com PS-ECOG 0-1. Foram aleatorizados 719 doentes (1:1) para um braço com nivolumab/ipilimumab e dois ciclos de Qt e outro com quatro ciclos de Qt. Os resultados da mSG mais recentes demonstram um benefício mantido para o braço da associação com mSG de 15,6 vs. 10,9 meses (HR: 0,66; IC 95%: 0,55-0,80). Esta associação demonstra uma melhoria da SG no braço do nivolumab/ipilimumab/Qt independentemente da histologia e da expressão do PD-L1. Os dados de eficácia e segurança mostram um perfil de risco-benefício favorável à combinação, tendo por isso tido aprovação pela EMA.

Quando a combinação de imunoterapia com Qt não for possível, os doentes poderão ser elegíveis para Qt em duplete ou em monoterapia ou, como já foi referido na resposta da pergunta «Como abordar em 1.ª linha um doente com CPNPC não-escamoso, em estágio IV, sem mutações *driver* e com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ e quais foram os estudos que demonstraram superioridade da imunoterapia vs. a terapêutica *standard*?», se o doente tiver um PS-ECOG que impeça terapêutica ativa, a opção de BSC deverá ser sempre tomada em consideração para garantir a qualidade de vida dos doentes¹.

DOENTES COM PD-L1 DE 0% BENEFICIAM DA ASSOCIAÇÃO DE IMUNOTERAPIA COM QUIMIOTERAPIA?

Para responder à questão colocada, salientam-se sobretudo os resultados de dois ensaios de fase III:

KEYNOTE-189⁹ – De acordo com os resultados deste ensaio multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, todos os doentes, mesmo com PD-L1 < 50%, apresentam benefício no tratamento com a associação de Qt com imunoterapia (pembrolizumab), mesmo que a expressão seja < a 1%. Neste subgrupo de doentes em particular (PD-L1 <1%), a associação de Qt com pembrolizumab mostrou benefícios em ambos os *endpoints* primários, nomeadamente na SG e na SLP, assim como no *endpoint* secundário a ORR.

No subgrupo de doentes que não expressavam PD-L1, a mSG foi de 17,2 meses no grupo tratado com imunoterapia + Qt e de 10,2 meses no grupo que recebeu apenas tratamento com placebo + Qt (HR: 0,52; IC 95%: 0,36-0,74).

Este benefício foi também observado na SLP que foi de 6,2 meses no grupo da associação com pembrolizumab e apenas 5,1 meses na associação da Qt com placebo (HR: 0,64; IC 95%: 0,47-0,89).

Estes resultados benéficos na SG e SLP da imunoterapia vs. placebo em associação com a Qt, em doentes cuja expressão de PD-L1 é < 1%, foram notáveis, particularmente devido ao facto de este subgrupo ter pouca resposta apenas com imunoterapia em monoterapia (ao contrário do que acontece em doentes cuja expressão de PD-L1 > 50%).

No que diz respeito à ORR (IC 95%) no subgrupo PD-L1 < 1%, a combinação pembrolizumab + Qt demonstrou um valor de 32,3% (24,3 a 41,2%) vs. os 14,3% (6,7 a 25,4%) nos doentes do braço placebo + Qt.

É importante também referir que a associação da imunoterapia ao esquema de QT em 1.^a linha teve efeitos benéficos na SLP-2, definida como o tempo desde a aleatorização até à objetivação da progressão tumoral no tratamento de 2.^a linha ou

morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro. Mais uma vez, o ensaio KEYNOTE-189 analisou o subgrupo de população com PD-L1 < 1%, com resultados vantajosos para a terapêutica combinada em 1.^a linha com imunoterapia associada a Qt (HR: 0,46; IC 95%: 0,33-0,66). A SLP-2 mediana foi de 12,6 vs. 8,9 meses no grupo de tratamento combinado com pembrolizumab e combinado com placebo, respetivamente.

IMpower 150¹⁰ – Os doentes com CPNPC foram aleatorizados em três braços, para receber em 1.^a linha de tratamento atezolizumab + bevacizumab + carboplatina e paclitaxel (ABCP) ou atezolizumab + carboplatina com paclitaxel (ACP) ou bevacizumab + carboplatina e paclitaxel (BCP). Os *endpoints* primários foram a SG e a SLP, e o que se verificou é que a associação de atezolizumab ao bevacizumab + Qt teve resultados vantajosos independentemente da expressão de PD-L1.

No subgrupo de doentes com PD-L1 < 1%, a SLP foi maior com ABCP que apenas com BCP (mSLP 8 vs., 6,8 meses) (HR: 0,68; IC 95%: 0,56-0,82).

Em resumo, estes dois estudos permitiram concluir que doentes com PD-L1 de 0% beneficiam da associação de imunoterapia com quimioterapia, traduzindo-se numa maior SG e SLP.

E DOENTES COM METÁSTASES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E HEPÁTICAS TAMBÉM BENEFICIAM?

A existência de metastização extrapulmonar (sobretudo cerebral, hepática, mas também óssea e a nível das glândulas suprarrenais) é frequente nos estádios IV dos CPNPC e habitualmente confere pior prognóstico. A presença de metastização hepática parece determinar, entre todas, o pior prognóstico, de acordo com um artigo original publicado por Meng Qiao, et al.¹⁴ em 2021 (a análise multivariada mostrou que, entre todos os locais de metastização, a presença de metastização hepática foi o único preditor negativo para a eficácia da imunoterapia), adiantando que existem benefícios terapêuticos mínimos com a

mesma em monoterapia nestes casos. Perante esta característica, foi explorado pelos investigadores qual o regime terapêutico mais adequado a esta subpopulação de doentes e verificou-se que nos doentes que tinham recebido regimes combinados de imunoterapia/Qt havia um discreto aumento da SLP e da SG em comparação com regimes de imunoterapia em monoterapia (SLP mediana: 3,2 vs. 2,0 meses, $p = 0,066$; mSG: 10,3 vs. 8,5 meses, $p = 0,230$). A ORR aumentou significativamente na terapêutica combinada (45,5 vs. 6,3%, $p = 0,033$).

Novamente, o ensaio de fase III KEYNOTE-189⁹ dá a resposta a esta questão, demonstrando que nos doentes com metastização, quer do sistema nervoso central (SNC) quer hepática, houve benefícios na SG e na SLP no braço que fez tratamento com a associação de imunoterapia/Qt vs. a associação da Qt a placebo, apesar das mSG na presença de metastização cerebral e hepática serem inferiores em comparação com as SG registadas para a população sem metastização documentada.

Também o ensaio IMPower150¹⁰ permitiu comprovar a superioridade da mSG com ABCP vs. sem imunoterapia associada (apenas BCP) em doentes com metastização hepática diagnosticada previamente ao início do tratamento. A mSG foi de 13,3 meses com ABCP (11,6-não especificado [NE]) vs. 9,4 meses (7,9-11,7) com BCP (HR: 0,52; IC 95%: 0,33-0,82).

Assim, apesar da presença de metastização do SNC e hepática conferir um pior prognóstico (traduzindo-se por uma menor SG em comparação com a sua ausência nos doentes em doentes com CPNPC, em estágio IV), está demonstrado que beneficiam, quer nos resultados da SG quer na SLP, do tratamento em 1.ª linha com associação de imunoterapia/Qt em comparação com tratamento sistémico apenas com Qt isolada.

E RELATIVAMENTE À ASSOCIAÇÃO DE IMUNOTERAPIAS: FUNCIONA? EM QUE DOENTES?

Nos últimos anos, a evolução das opções terapêuticas para o CPNPC em estádios avançados

tem sido notória, sendo um dos focos a imunoterapia como opção. Neste momento, e de acordo com várias características tumorais e do próprio doente, existem já esquemas para 1.ª linha com imunoterapia em monoterapia e com imunoterapia associada à Qt. A investigação científica procura permanentemente novas possibilidades terapêuticas, com o objetivo constante de maiores taxas de sobrevivência e SLP associadas a menores efeitos secundários.

Dos vários fármacos estudados, salientam-se dois: o nivolumab (que inibe os recetores PD-1, melhorando a imunidade antitumoral) e o ipilimumab (anti-CTLA-4, que inibe a ativação das células T) que, por apresentarem mecanismos de ação complementares nas células T, foram estudadas em associação.

Nos estudos com associação de imunoterapia, destaca-se o CheckMate 227¹² (ensaio de fase III) que avaliou a ação do nivolumab + ipilimumab vs. Qt em 1.ª linha no CPNPC, tendo em conta o possível potencial da TMB como um novo biomarcador. Os doentes foram aleatorizados de acordo com a expressão de PD-L1. Se PD-L1 $\geq 1\%$, recebiam nivolumab + ipilimumab, nivolumab em monoterapia ou Qt; se PD-L1 $< 1\%$ os doentes recebiam nivolumab + ipilimumab, nivolumab + Qt ou Qt. Os *endpoints* primários eram a SG e a PFR.

Dos resultados obtidos:¹⁵

- Doentes com elevado TMB (≥ 10 mutações/Mb), e independentemente da expressão de PD-L1 ou do tipo histológico (escamoso e não-escamoso), apresentavam uma SLP superior no grupo que tinha recebido nivolumab + ipilimumab vs. Qt (HR: 0,58; IC 97,5%: 0,41-0,81; $p < 0,001$) e um acréscimo superior a três vezes na SLP a um ano (42,6 vs. 13,2%); mSLP de 7,2 meses (IC 95%: 5,5-13,2) vs. 5,5 meses no braço da Qt (IC 95%: 4,4-5,8);
- mSG nos doentes PD-L1 $> 1\%$ foi superior com nivolumab + ipilimumab vs. Qt (17,1 vs. 14,9 meses; HR: 0,79). Entre os PD-L1 $< 1\%$, a mSG também foi melhor no grupo com nivolumab + ipilimumab (17,2 vs. 12,2 meses; HR: 0,64).

Um outro ensaio desenvolvido, o MYSTIC¹⁵, envolveu CPNPC metastático e os doentes foram aleatorizados por três braços: durvalumab em monoterapia, durvalumab + tremelimumab ou Qt. Os *endpoints* primários eram a SG do durvalumab vs. Qt, e a SG e PFR da associação durvalumab + tremelimumab vs. Qt, em doentes com PD-L1 \geq 25%. Nem o durvalumab em monoterapia nem associado a tremelimumab mostraram superioridade na SG nem na SLP em comparação com a Qt.

Assim, apesar da combinação, em 1.ª linha, do nivolumab + ipilimumab ter demonstrado um benefício na sobrevivência global nos doentes com CPNPC metastático, até à data, a EMA ainda não aprovou nenhuma combinação de imunoterapias. É necessário um melhor esclarecimento do papel da TMB e da combinação de imunoterapias vs. monoterapia, sobretudo quando o PD-L1 \geq 50%.

O QUE ACRESCENTAM ESTUDOS COM QUIMIOTERAPIA E ASSOCIAÇÕES DE IMUNOTERAPIA? CONSEGUEM, DE FACTO, UM RÁPIDO CONTROLO DA DOENÇA ASSOCIADO AO BENEFÍCIO DE SOBREVIVÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO DE IMUNOTERAPIAS?

Após a conclusão do estudo CheckMate 227¹², em que se demonstrou uma melhoria da SG em doentes com CPNPC, em estágio IV, com a utilização da combinação em 1.ª linha do nivolumab com ipilimumab, mais investigação adicional decorreu de forma a investigar se a adição de ciclos limitados de Qt a esta combinação aumentaria ainda mais o benefício das associações.

A resposta surgiu com os resultados do ensaio CheckMate 9LA¹³ (estudo internacional, aleatorizado de fase III), em que a utilização de nivolumab + ipilimumab e dois ciclos de Qt, em doentes com CPNPC avançado (na ausência de mutações com terapêuticas-alvo disponíveis) e independentemente da expressão de PD-L1 ou da histologia (escamoso e não-escamoso), atingiu uma maior sobrevivência global vs. Qt. Na primeira análise previamente estabelecida (seguimento mínimo de

8,1 meses), a média da sobrevivência global foi 14,1 meses com nivolumab + ipilimumab + dois ciclos de QT vs. 10,7 meses com QT apenas (HR: 0,69; IC 95%: 0,55-0,87; $p = 0,0006$).

A mSG foi de 15,6 meses (IC 95%: 13,9-20,0) no grupo de associação de imunoterapias + dois ciclos de Qt vs. 10,9 meses (IC 95%: 9,5-12,6) no grupo de controlo apenas com Qt (HR: 0,66; IC 95%: 0,55-0,80).

Aos 12 meses, a SG foi de 63% para o grupo nivolumab + ipilimumab + Qt vs. 47% no grupo de Qt.

Analisando os resultados por subgrupos de população, concluiu-se que a SG foi consistente nos diferentes níveis de expressão de PD-L1 e em ambas as histologias. A ORR foi de 38% na associação vs. 25% com Qt apenas.

A exceção na superioridade desta combinação em comparação com Qt isolada registou-se no subgrupo de doentes não-fumadores e idosos (idade \geq 75 anos).

Em conclusão, o estudo CheckMate 9LA foi revolucionário na abordagem em 1.ª linha do CPNPC metastático ou recidivante, visto ter comprovado uma maior sobrevivência global independentemente da histologia ou da expressão de PD-L1 na associação de imunoterapias a poucos ciclos de Qt. Esta nova possibilidade terapêutica consegue associar um rápido controlo da doença ao benefício da sobrevivência já demonstrado pela associação das imunoterapias.

E QUANDO OS DOENTES TÊM CONTRAINDICAÇÕES PARA IMUNOTERAPIA?

Doentes com doença autoimune ativa, história de doença pulmonar intersticial a necessitar de corticoterapia ou com condições clínicas que exijam imunossupressão sistémica apresentam contra-indicação para tratamentos baseados em imunoterapia, seja ela em 1.ª linha ou em linhas subsequentes, assim como em monoterapia ou em esquemas combinados com Qt.

Desta forma, no CPNPC em estágio IV, quando não estão presentes mutações que permitam

o uso direto de terapêuticas-alvo, estão excluídas todas as alternativas baseadas em imunoterapia.

Deverão assim ser considerados, em doentes cujo PS-ECOG é de 0-2, os esquemas terapêuticos de quimioterapia com dupletos de platina.

A alternativa existente é optar pelo BSC mas com resultados inferiores na redução do risco de morte.¹⁵ Em duas meta-análises, a terapêutica com Qt vs. BSC demonstrou benefícios na redução da mortalidade e aumento da qualidade de vida, independentemente do sexo, idade, tipo histológico e PS. Salienta-se que esse benefício é superior com esquemas combinados de dois agentes de QT, devendo-se privilegiar combinações contendo platina (caso não haja contraindicações).

A duração dos esquemas terapêuticos pode variar entre quatro a seis ciclos, sendo que alguns, de acordo com a resposta, toxicidade residual aos ciclos prévios, PS e vontade do doente, poderão ser continuados com monoterapia de manutenção. Habitualmente esquemas de seis ciclos poderão apresentar maior SLP mas também estarão normalmente associados a maior toxicidade.

A platina escolhida pode ser cisplatina ou carboplatina, não havendo até à data dados que demonstrem superioridade de uma em detrimento de outra no que diz respeito a SG. A associação, no caso do CPNPC não-escamoso, poderá ser com pemetrexedo, vinorelbina, gemcitabina ou taxanos.

Deve ser sempre escolhida a combinação que se adequa mais ao perfil do doente em questão, tendo em conta os potenciais efeitos secundários/toxicidades exetáveis de cada um dos componentes do esquema terapêutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faires-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29(Suppl 4): iv192-iv237. (Updated version published 15 september 2020)

2. Doroshow DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM, Kerr KM, S Gnjatic, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021;18(6): 345-62.
3. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csöszöi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-33.
4. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
5. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017;376(25): 2415-26.
6. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios C, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1328-39.
7. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csöszöi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) \geq 50%. *Annals of Oncology*. 2020;31: S1181-S1182.
8. Cho BC, Wu Y, Lopes G, Kudaba I, Kowalski DM, Turna HZ, et al. FP13. 04 KEYNOTE-042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S225-S226.
9. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22): 2078-92.
10. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Resp Med*. 2019; 7(5):387-401.
11. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):924-37.
12. Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, Zurawski B, Kim SW, Costa EC, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2021;381(21):2020-31.
13. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(2):198-211.
14. Qiao M, Zhou F, Hou L, Li X, Zhao C, Jiang T, et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients with different metastases. *Ann Transl Med*. 2021; 9(1):34.
15. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faires-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.



Novas abordagens terapêuticas no CPNPC escamoso

S. Sousa e A. Figueiredo

QUAL O RACIONAL PARA ASSOCIAR QUIMIOTERAPIA COM IMUNOTERAPIA?

De uma forma global, os inibidores dos *checkpoints* imunológicos (ICP), medeiam o seu efeito antitumoral através da ativação de células T capazes de reconhecer e eliminar células tumorais. A quimioterapia, por sua vez, induz a morte celular interferindo diretamente com o ácido desoxirribonucleico (ADN) ou proteínas-chave necessárias para a divisão celular. Assim, a ideia de combinar quimioterapia com imunoterapia poderia parecer contraproducente, dado que a atividade imunossupressora da primeira pode teoricamente eliminar as células imunológicas necessárias para a imunidade antitumoral. No entanto, para além dos efeitos citotóxicos diretos nas células tumorais, a quimioterapia promove a libertação de antigénios e estimula a imunogenicidade tumoral.

A morte das células tumorais induzida pela quimioterapia promove a libertação e apresentação de antigénios tumorais, levando ao *priming* de células T tumorais específicas e à estimulação direta de efetores imunológicos, pelo que, em combinação com os ICP, a resposta imune antitumoral é amplificada¹⁻³. Esta associação sinérgica da quimioterapia e imunoterapia é particularmente benéfica em tumores pouco imunogénicos, uma vez que a quimioterapia tem o potencial de

converter um tumor não-imunogénico (*cold tumor*) num tumor imunogénico (*hot tumor*), ao promover a produção e libertação de antigénios tumorais que atraem as células T para o tumor, intensificando a ação da imunoterapia⁴. Adicionalmente, os fármacos quimioterápicos esgotam as células do sistema imunitário com uma ação imunossupressora no microambiente tumoral, sobretudo linfócitos T reguladores, células supressoras derivadas da linhagem mieloide (MDSC) e macrófagos associados ao tumor (TAM), os principais atores no escape imunológico e resistência à imunoterapia⁵.

Além de tudo isto, a quimioterapia pode ter um efeito marcante na via *programmed death protein 1/programmed death-ligand 1* (PD-1/PD-L1), induzindo uma regulação positiva da expressão de PD-L1 nas células tumorais, com consequência directa na eficácia da imunoterapia.

QUAL O RACIONAL PARA ASSOCIAR IMUNOTERAPIA COM IMUNOTERAPIA?

A utilização de dupla imunoterapia, nomeadamente anticorpos anti-PD-1/PD-L1 e anti-*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4), é baseada no seu papel de atuação diferencial e não redundante no sistema imunológico da resposta antitumoral. Os anti-CTLA-4 atuam numa fase mais precoce da resposta imunitária do que

os anti-PD-1/PD-L1, que atuam a jusante, na fase efetora.

O CTLA-4 é um recetor inibitório expresso na superfície dos linfócitos *T naïve* quando estes são sujeitos a ativação nos órgãos linfoides secundários. Este recetor é também constitutivamente expresso em linfócitos T reguladores (Treg), pelo que o CTLA-4 atua potenciando a sua ação imunossupressora. Desta forma, o bloqueio do CTLA-4 afeta a fase de iniciação imune (*priming*), apoiando a ativação e proliferação de células T e reduzindo a imunossupressão mediada pelos linfócitos Treg, o que potencia a resposta imune antitumoral. O repertório de células T expandido induzido pelo anti-CTLA-4 leva também a um aumento das células T de memória.

Contrariamente ao CTLA-4, a via PD-1/PD-L1 atua numa fase mais tardia da resposta imune. O PD-1 atua como recetor inibitório expresso à superfície dos linfócitos T efetores (após ativação dos linfócitos T), limitando a sua atividade nos tecidos periféricos durante o processo inflamatório. O seu ligando PD-L1 pode ser expresso por células tumorais e por células do sistema imune no microambiente tumoral, culminando na inibição da resposta imune contra o tumor. A terapêutica anti-PD-1/PD-L1 visa, assim, reverter o efeito inibitório deste *checkpoint* imunológico e subsequentemente restaurar a função dos linfócitos T no tumor. Isso aumenta a diversidade e expande o repertório de células T, com mais clones de células T disponíveis para reconhecer células tumorais⁶⁻⁸.

É de realçar que esta combinação é especialmente benéfica em doentes cujos tumores não expressam PD-L1. O bloqueio de CTLA-4 resulta numa maior infiltração tumoral de linfócitos T, o que, por conseguinte, aumenta o reconhecimento das células tumorais e induz, via interferão-gama (IFN- γ), a expressão reativa de PD-L1 pelas células tumorais⁹.

Em suma, enquanto os CTLA-4 estimulam a ativação de linfócitos T e reduzem a ação imunossupressora dos linfócitos Treg, os anti-PD-1/PD-L1 impedem a inibição da atividade dos

linfócitos T efetores. As diferenças no tempo, localização e efeitos não-redundantes das suas ações culminam numa abordagem com efeitos aditivos e sinérgicos que estimulam a ativação de linfócitos T no tumor, produzindo uma resposta antitumoral mais eficaz e prolongada no tempo.

QUAL O RACIONAL PARA ASSOCIAR QUIMIOTERAPIA À DUPLA IMUNOTERAPIA?

O uso combinado de ICP direcionados às vias CTLA-4 e PD-1/PD-L1 demonstrou benefícios claros na sobrevivência a longo prazo. No entanto, a resposta imune antitumoral mediada por células T pode-se demorar a desenvolver. Nesse sentido, alguns doentes apresentam progressão precoce da doença durante a fase inicial de tratamento traduzida numa inversão das curvas de sobrevivência, que se cruzam após os primeiros meses de tratamento. Neste cenário, a quimioterapia recupera importância como uma estratégia terapêutica crucial ao fornecer um controlo inicial rápido da doença durante as primeiras semanas de imunoterapia, possibilitando assim uma separação das curvas de sobrevivência desde o início. Isto tem particular interesse no subgrupo de doentes com baixa expressão de PD-L1, incluindo aqueles que são PD-L1 negativos, nos quais os anti-PD-1 em monoterapia têm menos probabilidade de serem eficazes¹⁰. Estes resultados são suportados, como já referido anteriormente, pelo efeito da própria quimioterapia e pela modulação da resposta imune, ao promover a libertação de antigénios, potenciando a atividade da imunoterapia.

Nesse sentido, o racional de combinação de um curso curto de quimioterapia à dupla imunoterapia é proporcionar um controlo precoce rápido da doença ao mesmo tempo em que se usufrui do benefício de sobrevivência fornecido pela combinação de anti-PD-1 e anti-CTLA4, minimizando os efeitos colaterais associados a um curso completo de quimioterapia.

A HISTOLOGIA É IMPORTANTE NA ESCOLHA DA TERAPÊUTICA COMBINADA?

Em 2004, a publicação por Hanna, et al.¹¹, dos resultados do ensaio aleatorizado de fase III de pemetrexed vs. docetaxel em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) previamente tratados com quimioterapia, veio demonstrar uma eficácia semelhante com menor toxicidade, passando este fármaco a ser utilizado como terapêutica preferencial em 2.ª linha. Só em 2008, com a publicação de Scagliotti, et al.¹² dos resultados do ensaio de fase III com pemetrexed agora em 1.ª linha, em duplete com um platino, é que se torna perceptível que a eficácia do pemetrexed é diferente de acordo com a histologia, havendo uma clara vantagem em todos os subgrupos, exceto na histologia escamosa. Estes resultados viriam a ser reforçados em 2009 com a publicação da revisão em conjunto dos dois ensaios¹³, mostrando uma clara vantagem de sobrevivência para os doentes com histologia não-escamosa.

E durante muitos anos a histologia escamosa manteve-se sem novidades terapêuticas. Com a descoberta das mutações *driver*, percebeu-se que estas são francamente menos prevalentes nos tumores escamosos, levando a que na maioria dos centros a sua pesquisa só seja feita de forma reflexa nos tumores não-escamosos. Sabemos, no entanto, que o perfil genómico dos CPNPC-escamosos (CPNPC-E) é diferente dos não-escamosos (CPNPC-NE), podendo esta investigação vir a abrir portas terapêuticas no futuro¹⁴.

O aparecimento dos ICP foi a terceira grande vaga terapêutica no tratamento do cancro do pulmão, depois da quimioterapia e das terapêuticas-alvo, e foi com grande alegria que vimos surgir como primeira aprovação o nivolumab em 2.ª linha nos doentes com CPNPC-E¹⁵. Ensaio posteriores de imunoterapia, com vários fármacos em 2.ª e 1.ª linha, isolados ou em combinação, têm-nos mostrado que esta terapêutica é eficaz nas várias histologias. No entanto, várias publicações vão provando que definitivamente o CPNPC-E e CPNPC-NE

têm um perfil imunológico diferente¹⁶. Se no futuro vamos escolher a imunoterapia de acordo com a histologia é ainda uma pergunta em aberto.

A TERAPÊUTICA COMBINADA AUMENTA A TOXICIDADE?

O uso de combinações de fármacos com atividade antitumoral tem sido a prática no tratamento do cancro ao longo das últimas décadas, com o potencial para o surgimento de perfis de toxicidade variados. Além das toxicidades citotóxicas usuais da quimioterapia, a utilização de imunoterapia está associada a efeitos colaterais denominados eventos adversos imunorrelacionados (irAE) que resultam do aumento da estimulação imunológica.

No que diz respeito ao tratamento com a combinação de imunoterapia e quimioterapia, esta apresenta, obviamente, uma maior incidência de irAE (além de apresentar associadamente as toxicidades imputáveis à quimioterapia) quando comparada com a quimioterapia em monoterapia. Apesar de a maioria destes efeitos ser transitória e responsiva a corticoides, esta combinação terapêutica leva a taxas mais altas de descontinuação do tratamento¹⁷.

Relativamente à terapia combinada com duas modalidades diferentes de imunoterapia, esta é geralmente bem tolerada. Os ensaios clínicos não demonstraram um aumento significativo na incidência de irAE no grupo da dupla imunoterapia em comparação com a monoterapia. No entanto, apesar da taxa semelhante de irAE, observaram-se taxas mais altas de irAE que levaram à descontinuação do tratamento no grupo da dupla imunoterapia. Contudo, esta descontinuação devido à toxicidade não teve impacto na sobrevivência global nos doentes^{18,19}. Uma explicação proposta é o possível desencadeamento de uma resposta imune robusta que pode levar a uma atividade imune duradoura.

Finalmente, a possibilidade da associação de dupla imunoterapia com quimioterapia revelou um perfil de segurança e tolerabilidade consistente com o perfil já conhecido dos componentes de

imunoterapia e quimioterapia em 1.^a linha no CPNPC¹⁰. Dois ciclos de quimioterapia aumentam a eficácia da imunoterapia sem aumentar a incidência de eventos adversos. Além disso, um curso limitado de quimioterapia pode minimizar os eventos adversos associados a tratamentos mais prolongados de quimioterapia.

Dada a natureza única dos eventos adversos produzidos pelos ICP, ampliada pela diversidade de diferentes combinações terapêuticas possíveis com diferentes agentes, é necessário manter uma abordagem com uma equipa multidisciplinar para minimizar a morbidade decorrente da toxicidade.

COMO TRATAR UM DOENTE COM CPNPC ESCAMOSO EM ESTÁDIO IV, SEM MUTAÇÕES DRIVER E COM EXPRESSÃO DE PD-L1 < 50%?

Com o desenvolvimento dos ICP, assistimos ao seu posicionamento inicial em 2.^a linha, permitindo um ganho substancial de sobrevivência global (SG), com ganhos também em qualidade de vida (QoL) e uma baixa toxicidade. Posteriormente surgiram inúmeros ensaios em 1.^a linha, levando à aprovação de vários regimes terapêuticos. Os ensaios de fase III KEYNOTE-407²⁰⁻²¹, CheckMate 227²²⁻²³ e CeckMate 9LA¹⁰ mostraram eficácia da terapêutica combinada nos doentes com CPNPC-E em estágio IV, sem mutações *driver*.

O ensaio KEYNOTE-407²⁰ comparou pembrolizumab com placebo associados a quimioterapia (platino mais paclitaxel ou nab-paclitaxel) cada 21 dias até quatro ciclos, seguidos de manutenção (pembrolizumab ou placebo), até um máximo de 35 ciclos. A terapêutica combinada associou-se a melhores resultados, apesar de um *crossover* no grupo de controlo de 42,8%: taxa de resposta global (ORR) 58,4 vs. 35,0%, sobrevivência livre de progressão mediana (mSLP) 6,4 vs. 4,8 meses, e sobrevivência global mediana (mSG) 15,9 vs. 11,3 meses. O benefício na SG foi observado em todos os níveis de expressão

de PD-L1. A diferença de ocorrência de efeitos adversos (EA) de grau 3 ou superior não foi significativa (69,8% com terapêutica combinada vs. 68,2%), mas causaram mais descontinuações do tratamento (13,3 vs. 6,4%). A adição de pembrolizumab à quimioterapia manteve ou aumentou a QoL às semanas 9 e 18 vs. a quimioterapia isolada. Os dados de seguimento a três anos²¹ demonstram manutenção do benefício na SG, com redução do risco de morte de 29%: *hazard ratio* (HR): 0,71.

O ensaio CheckMate 227²² comparou (1:1:1) nivolumab mais ipilimumab com nivolumab ou quimioterapia (até um máximo de quatro ciclos) nos doentes com uma expressão de PD-L1 igual ou superior a 1% (objetivo principal). Os doentes com uma expressão de PD-L1 inferior a 1% (análise descritiva pré-especificada) foram aleatorizados (1:1:1) para receber nivolumab mais ipilimumab, nivolumab mais quimioterapia ou quimioterapia. Os primeiros resultados publicados referiam-se à comparação dos braços nivolumab mais ipilimumab vs. quimioterapia em doentes com uma expressão igual ou superior a 1%. A associação mostrou um aumento da mSG (17,1 vs. 14,9 meses, $p = 0,007$), com taxas de sobrevivência aos dois anos de 40 e 32,8%, respetivamente. A duração de resposta mediana (mDOR) foi de 23,2 vs. 6,2 meses. Nos doentes com uma expressão de PD-L1 inferior a 1% também houve vantagem para a combinação, com mDOR 17,2 vs. 12,2 meses. No congresso da ASCO 2020, Ramalingam, et al. apresentaram os dados de seguimento aos três anos²³, que mostraram uma manutenção do benefício na taxa de sobrevivência aos três anos, independente da expressão de PD-L1: 33 vs. 22% (PD-L1 \geq 1%); 34 vs. 15% (PD-L1 < 1%). Os dados de segurança mantiveram-se sobreponíveis.

O ensaio CheckMate 9LA¹⁰ comparou nivolumab (360 mg cada três semanas) com ipilimumab (1 mg/kg cada seis semanas) e quimioterapia (dois ciclos, baseados na histologia), seguido de manutenção com nivolumab e ipilimumab, vs. quimioterapia (quatro ciclos, baseada na histologia). Foi estratificado por PD-L1 (< 1% vs. \geq

1%), sexo e histologia. A SG (objectivo principal) foi superior na terapêutica combinada (com 13,2 meses de seguimento, mSG 15,6 vs. 10,9 meses, HR: 0,66). O benefício clínico foi consistente em todas as medidas de eficácia nos subgrupos principais, incluindo por PD-L1 e histologia. Este benefício só não foi observado nos doentes nunca fumadores e com idade superior a 75 anos. Nos doentes com histologia escamosa, a mSG foi 14,5 vs. 9,1 meses, com uma diminuição do risco de morte de 38% (HR: 0,62). Os autores concluíram que este novo regime terapêutico resultou num aumento da SG, com um perfil de segurança favorável.

A *European Medicines Agency* (EMA) aprovou, com base nos ensaios KEYNOTE-407 e CheckMate 9LA, o pembrolizumab em combinação com carboplatina e com paclitaxel ou nab-paclitaxel para o tratamento em 1.ª linha do CPNPC-E metastático em adultos, e o nivolumab em associação com ipilimumab e dois ciclos de quimioterapia baseada em platina para o tratamento em 1.ª linha do CPNPC metastático em adultos cujos tumores não têm mutação sensibilizante do *epidermal growth factor receptor* (EGFR) nem translocação *anaplastic lymphoma kinase* (ALK).

Em Portugal, o Infarmed participou o KEYNOTE-407, e aguardamos resposta ao pedido de aprovação do CheckMate 9LA. Como já tinha sucedido com a participação do pembrolizumab associado a quimioterapia no CPNPC-NE, esta associação no CPNPC-E só foi aprovada para os doentes com PD-L1 < 50% (por não existir demonstração de valor terapêutico acrescentado, face à monoterapia, para doentes com expressão de PD-L1 ≥ 50%).

POSSO USAR TERAPÊUTICA COMBINADA NUM DOENTE COM CPNPC ESCAMOSO EM ESTÁDIO IV, SEM MUTAÇÕES DRIVER E COM EXPRESSÃO DE PD-L1 ≥ 50%?

A associação nivolumab mais ipilimumab foi aprovada pela Food and Drug Administration

(FDA) como tratamento de 1.ª linha para doentes com CPNPC metastático com expressão de PD-L1 superior ou igual a 1%, sem mutações EGFR ou translocações ALK. A EMA aprovou as combinações constantes nos ensaios CheckMate 9LA e KEYNOTE-407, em todas as especificações dos ensaios. O Infarmed para já participou unicamente a associação de quimioterapia com pembrolizumab, e só para doentes com uma expressão de PD-L1 inferior a 50%.

A questão que se coloca é se todos os doentes com uma expressão superior a 50% beneficiam de terapêutica combinada com quimioterapia, uma vez que não existem estudos que comparem diretamente, nesta população, o uso de imunoterapia isolada ou em associação com quimioterapia.

Nos ensaios de imunoterapia em 1.ª linha, quer em monoterapia – KEYNOTE-024²⁴, IMPOWER 110²⁵ –, quer imunoterapia mais imunoterapia – CheckMate 227²² –, pode-se observar nos gráficos de SG um cruzamento das curvas logo no início, indiciando que existe um subgrupo de doentes que não responde a esta terapêutica. É inevitável pensar que os doentes com maior carga tumoral, progressão mais rápida, ou tumores não-imunogénicos (*cold tumor*), poderão ser os responsáveis por esta «falha terapêutica». Nos ensaios de combinação de imunoterapia com quimioterapia parece existir sistematicamente uma melhor resposta nos doentes com tumores de maior agressividade e carga tumoral, nomeadamente com metástases cerebrais e hepáticas. Podemos ainda observar que no KEYNOTE-024 (monoterapia, PD-L1 superior a 50%), existe uma pior resposta nos subgrupos dos nunca fumadores e das mulheres. O mesmo acontece no IMPOWER 110, embora menos evidente no subgrupo das mulheres.

Estamos ainda longe de ser capazes de fazer uma seleção perfeita da modalidade terapêutica a utilizar nestes doentes, mas podemos especular, com base nos dados disponíveis, que para a maioria dos doentes com PD-L1 superior a 50%, a monoterapia será suficiente. Ficam em dúvida os doentes com doença mais agressiva, e talvez

os nunca fumadores e as mulheres. A decisão continua a ser tomada doente a doente.

COMO TRATAR UM DOENTE COM CPNPC ESCAMOSO EM ESTÁDIO IV, SEM MUTAÇÕES DRIVER E SEM EXPRESSÃO DE PD-L1?

Uma vez que os doentes sem expressão de PD-L1 não são candidatos a imunoterapia em monoterapia em 1.ª linha, é importante perceber qual é o seu comportamento face ao tratamento com quimioterapia e imunoterapia.

Borghaei, et al. publicaram uma análise conjunta dos dados de três ensaios clínicos aleatorizados²⁶, utilizando pembrolizumab combinado com quimioterapia em 1.ª linha – KEYNOTE-021 cohort G (não-escamoso), KEYNOTE-189 (não escamoso), e KEYNOTE-407 (escamoso) – avaliando o subgrupo de doentes sem expressão de PD-L1. Foram avaliados quatrocentos e quarenta e quatro doentes, dos quais 94 com histologia escamosa. Em doentes sem expressão de PD-L1, a ORR foi mais elevada nos doentes tratados com terapêutica combinada: 50 vs. 29,8%. Esta terapêutica proporcionou um benefício em termos de SG (HR: 0,63) em todos os subgrupos, com uma mSG de 19 vs. 11,4 meses e de SLP (HR: 0,68), quando comparada com quimioterapia isolada. Dezasseis dos 444 doentes que fizeram terapêutica combinada completaram dois anos de tratamento, com uma ORR de 87,5% e uma SG aos três anos de 100%. Os autores concluem que esta análise demonstrou um benefício em termos de SG, SLP e ORR, e uma toxicidade manuseável com pembrolizumab associado a quimioterapia vs. quimioterapia isolada, em doentes com CPNPC avançado sem expressão de PD-L1.

No ensaio CheckMate 9LA¹⁰, 40% dos doentes no braço da terapêutica combinada e 39% no braço da quimioterapia não apresentavam expressão de PD-L1. Este subgrupo apresentou uma vantagem de SG quando tratados com terapêutica combinada (HR: 0,63), e uma SG ao ano de 63 vs. 45% se tratados com quimioterapia.

DEVEMOS PARAR A IMUNOTERAPIA APÓS DOIS ANOS DE TRATAMENTO COM RESPOSTA?

A maioria dos ensaios realizados com imunoterapia em doença avançada permitem a manutenção da terapêutica até à progressão, toxicidade inaceitável, ou vontade do doente, outras limitam esta administração aos dois anos.

Sabemos, sem dúvida, que se não houver benefício (imagiológico ou clínico), se houver toxicidade importante ou se o doente quiser parar (por ser incómodo, interferir com a sua vida profissional, acrescentar custos pelas deslocações não suportáveis, etc.), o tratamento deve ser interrompido. O que não sabemos é o que fazer se houver benefício sem toxicidade após dois anos de tratamento, estando o doente disponível para continuar. E até quando continuar!

Várias questões podem ser apresentadas:

- Parar mais cedo pode impedir que se atinja a resposta plena ao tratamento? Sabemos que, na grande maioria dos casos, a resposta acontece nos primeiros seis meses, sendo mesmo preditora da evolução da doença²⁷, e que após suspensão da terapêutica uma percentagem dos doentes continua a apresentar resposta¹⁵.
- Em caso de suspensão, há maior probabilidade de progressão ou recidiva? O ensaio CheckMate 153²⁸ comparou o nivolumab para tratamento do CPNPC metastizado previamente tratado, durante um ano vs. até à progressão da doença. Com um seguimento mínimo de 13,5 meses, a mSLP foi mais longa no braço dos doentes que não paravam o tratamento (24,7 vs. 9,4 meses, HR: 0,56), bem como a mSG (não atingida vs. 32,5 meses). Estes dados, resultantes de uma análise exploratória, sugerem que a manutenção para além do ano melhora a sobrevivência. E para além dos dois? E dos três? Não temos dados que nos respondam a estas perguntas.
- Quais os doentes que têm maior benefício a longo termo? Na publicação de Garon, et al.²⁷, que mostra a sobrevivência aos cinco

anos do ensaio de fase I KEYNOTE-001 (duas doses de pembrolizumab vs. quimioterapia), foi avaliado um subgrupo de 60 doentes que receberam tratamento durante, pelo menos, dois anos. Nestes doentes, a taxa de SG estimada aos cinco anos foi de 78,6% nos doentes tratados em 1.ª linha e de 75,8% em 2.ª linha. A ORR foi de 86% em doentes tratados em 1.ª linha e 91% em 2.ª linha. A mDOR foi respetivamente de 52 meses e não-atingida.

- Poderemos inferir que os doentes com melhor resposta inicial serão aqueles que têm maior benefício a longo termo? Manter a terapêutica para além do tempo ideal poderá ser um incómodo para o doente, fonte de toxicidade e de custos desnecessários. São necessários estudos que permitam determinar o tempo ideal de imunoterapia, esquemas alternativos e biomarcadores preditores de benefício. No entanto, para responder a estas questões os ensaios terão que incluir um grande número de doentes (apenas 20-25% são respondedores – apenas estes terão interesse para estudo do tempo de tratamento; do grupo selecionado para continuar sem fim previsto, pode haver um grupo que desiste pelo incómodo das avaliações frequentes, punções repetidas e possíveis efeitos laterais; do grupo com tratamento com fim estipulado, pode haver apreensão ao chegar a altura de parar, podendo estes doentes sair do ensaio e continuar o tratamento fora do mesmo). Este tipo de ensaios terá assim muitos desvios ao protocolo por saídas não-programadas e manutenções fora do ensaio, criando um efeito de *crossover* não-programado.

EXISTEM ALGUNS INDICADORES QUE NOS PERMITAM PREVER A RESPOSTA AO TRATAMENTO?

Até à data, o marcador que temos e que condiciona a escolha da imunoterapia é a expressão de PD-L1, sendo constante em todos os ensaios que uma maior expressão de PD-L1 condiciona, no global, uma melhor resposta à imunoterapia. No

entanto, existem doentes com elevada expressão e má resposta, o que nos leva a concluir que haverá outros condicionantes/marcadores que nos poderão ajudar no futuro a orientar a escolha terapêutica.

Outro fator condicionante de resposta pode ser a carga mutacional tumoral (TMB), que parece identificar uma população diferente da identificada pela expressão de PD-L1, no que concerne a resposta à imunoterapia. Temos o exemplo do ensaio IMPOWER 110²⁵, em que existe uma melhor resposta em populações com um *score* igual ou superior a 16 mutações por 1.1 megabases. Mais recentemente, várias linhas de investigação parecem mostrar que não só a carga tumoral, mas também o tipo de mutações (carga de mutações não-sinónimas, assinatura molecular relacionada com tabagismo, maior carga de neoantígenos, mutações da via de reparação do ADN)²⁹ ou mesmo mutações específicas, como a STK11 e a KEAP1³⁰ podem condicionar a resposta à imunoterapia.

Como já foi discutido anteriormente, a resposta objetiva aos seis meses de tratamento parece ser preditora de resposta^{20,24}. O uso da resposta metabólica completa (CMR) identificada pela tomografia emissora de positões (PET) pode ser um passo à frente na avaliação dessa resposta³¹.

Aguardamos pelo futuro!

BIBLIOGRAFIA

1. Barreto JN, McCullough KB, Ice LL, Smith JA. Antineoplastic agents and the associated myelosuppressive effects: a review. *J Pharm Pract.* 2014;27(5):440-46.
2. Chaudhary B, Elkord E. Regulatory T Cells in the Tumor Micro-environment and Cancer Progression: Role and Therapeutic Targeting. *Vaccines (Basel).* 2016;4(3):28.
3. Wang Z, Till B, Gao Q. Chemotherapeutic agent-mediated elimination of myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology.* 2017;6(7):e1331807.
4. Ott PA, Hodil FS, Kaufman HL, Wigginton JM, Wolchok JD. Combination immunotherapy: a road map. *J Immunother Cancer.* 2017;5:16.
5. Petty AJ, Yang Y. Tumor-associated macrophages: implications in cancer immunotherapy. *Immunotherapy.* 2017;9(3):289-302.
6. Sharma P, Allison JP. Dissecting the mechanisms of immune checkpoint therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(2):75-6.
7. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 2018;8(9):1069-86.
8. Das R, Verma R, Sznol M, Boddupalli CS, Gettinger SN, Kluger H, et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *J Immunol.* 2015;194(3):950-9.

9. Ribas A, Hu-Lieskovan S. What does PD-L1 positive or negative mean? *J Exp Med.* 2016;213:2835-40.
10. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2):198-211.
11. Hanna N, Shepherd F, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589-97.
12. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51.
13. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *The Oncologist.* 2009;14(3):253-63.
14. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature.* 2012;489:519-25.
15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.
16. Faruki H, Mayhew GM, Serody JS, Hayes N, Perou CM et al. Goldman M. Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma Gene Expression Subtypes Demonstrate Significant Differences in Tumor Immune Landscape. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017;12(6):943-53.
17. Rocco D, Della Gravara L, Battiloro C, Gridelli C. The role of combination chemo-immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019;19(7):561-8.
18. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(11):1480-92.
19. Tannir NM, McDermott DF, Escudier B, Hammers HJ, Aren OR, Plimack ER, et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(6 suppl):609-609.
20. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüs M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379:2040-51.
21. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):1657-69.
22. Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, Zurawski B, Kim S-W, Costa EC, et al. Nivolumab plus ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2020-31.
23. Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Schenker M, Caro RB, et al. ASCO annual meeting 2020, abstract 9500, presented by Suresh S. Ramalingam: Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. 2020;38(15).
24. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-46.
25. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-39.
26. Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: A pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer.* 2020;126(22):4867-77.
27. Garon E, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leigh NB, Ahn M-J, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(28):2518-27.
28. Waterhouse DM, Garon EB, Chandler J, McCleod M, Hussein M, Jotte R, et al. Continuous Versus 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 153. *Clinical Oncology.* 2020; 38(33):3863-73.
29. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348(6230):124-8
30. Papillon-Cavanagh S, Doshi P, Dobrin R, Szustakowski J, Walsh AM. STK11 and KEAP1 mutations as prognostic biomarkers in an observational real-world lung adenocarcinoma cohort. *ESMO Open.* 2020;5:e000706.
31. Ferdinandus J, Metzzenmacher M, Kessler L, Umutlu L, Aigner C, Kambartel K-O, et al. Complete metabolic response in patients with advanced non-small cell lung cancer with prolonged response to immune checkpoint inhibitor therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2021;9:e002262.



Populações especiais (idosos, *Performance status* ≥ 2 , imunossupressão, doenças infecciosas e autoimunes)

F. Estevinho

IDOSOS

PORQUÊ FALAR DE IMUNOTERAPIA ESPECIFICAMENTE EM IDOSOS? O QUE É A IMUNOSSENESCÊNCIA?

Cerca de metade dos doentes com cancro do pulmão têm idade igual ou superior a 70 anos ao diagnóstico. E cerca de 15% têm mais de 79 anos¹. A idade constitui um fator de prognóstico independente¹.

Nos idosos, a presença de múltiplas comorbilidades, a polifarmácia, a existência de disfunções de órgão dependentes da idade, e pior capacidade funcional surgem como desafios aquando do tratamento do cancro do pulmão². Adicionalmente, a sub-representação deste grupo nos ensaios clínicos limita a evidência científica.

O tratamento com inibidores do *checkpoint* imunitário (ICI) veio revolucionar a abordagem do cancro do pulmão avançado. Contudo, o envelhecimento associa-se a alterações do sistema imune, pelo que se torna premente estudar a ação dos ICI nos idosos³.

O termo imunossenescência designa as alterações estruturais e funcionais do sistema imune, que ocorrem durante o envelhecimento, quer na imunidade inata quer na imunidade adquirida³.

Contribuem para a imunossenescência a redução da «área» imunológica, do timo, da

medula óssea, dos gânglios linfáticos e do baço, e a ação de citocinas secundária à ativação antigénica crónica ao longo da vida³.

A imunossenescência abrange a redução da proliferação e função de células B e T, diferenças quantitativas nos subgrupos celulares, redução da atividade das células apresentadoras de antígenos (APC), e acumulação de células T reguladoras⁴.

A característica principal da imunossenescência é a redução da produção de linfócitos T *naïves*, decorrente da involução tímica, acompanhada pela conversão de células T naive em células memória face à estimulação antigénica crónica^{3,4}.

A consequente diminuição da diversidade antigénica das células imunes poderá causar redução da resposta imune a agentes patogénicos e células tumorais^{3,4}. Por sua vez, o aumento paradoxal de citocinas inflamatórias e autoanticorpos poderia influenciar o padrão de toxicidade dos ICI³.

QUAL A EVIDÊNCIA PARA O TRATAMENTO DE IMUNOTERAPIA EM DOENTES IDOSOS? QUAL A EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM INIBIDORES DO CHECKPOINT IMUNE EM IDOSOS?

Os idosos constituem um grupo sub-representado nos ensaios clínicos.

Tabela 1. Sobrevivência global em doentes com CPNPC (cancro do pulmão de não pequenas células) em ensaios clínicos de fase III tratados com ICI vs. quimioterapia em $\geq 2.$ ^a linha

| Estudo | Subgrupo etário | Doentes (n) | HR mortalidade ICI vs. docetaxel (IC 95%) |
|---|-------------------|-------------|---|
| CheckMate 057: Nivolumab vs. docetaxel | Todos os doentes | 582 | 0,73 (0,59-0,89) |
| | < 65 | 339 | 0,81 (0,62-1,04) |
| | ≥ 65 to < 75 | 200 | 0,63 (0,45-0,89) |
| | ≥ 75 | 43 | 0,90 (0,43-1,87) |
| CheckMate 017: Nivolumab vs. docetaxel | Todos os doentes | 272 | 0,59 (0,44-0,79) |
| | < 65 | 152 | 0,52 (0,35-0,75) |
| | ≥ 65 to < 75 | 91 | 0,56 (0,34-0,91) |
| | ≥ 75 | 29 | 1,85 (0,76-4,51) |
| KEYNOTE 010: Pembrolizumab vs. docetaxel | Todos os doentes | 1.033 | 0,67 (0,56-0,8) |
| | < 65 | 604 | 0,63 (0,5-0,79) |
| | ≥ 65 | 429 | 0,76 (0,57-1,02) |
| OAK: Atezolizumab vs. docetaxel | Todos os doentes | 850 | 0,73 (0,62-0,87) |
| | < 65 | 453 | 0,80 (0,64-1,00) |
| | ≥ 65 | 397 | 0,66 (0,52-0,83) |
| Análise de dados agregados da FDA | Todos os doentes | 2.824 | 0,68 (0,63-0,76) |
| | < 65 | 1.620 | 0,71 (0,63-0,80) |
| | ≥ 65 | 1.204 | 0,66 (0,57-0,76) |
| | ≥ 70 | 540 | 0,67 (0,55-0,82) |
| | ≥ 75 | 360 | 0,81 (0,58-1,13) |

FDA: Food and Drug Administration; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; ICI: inibidores do checkpoint imunitário. Adaptado de Gounant, et al⁵.

A tabela 1 apresenta a distribuição etária em ensaios clínicos de fase III com ICI no tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) em $\geq 2.$ ^a linha e sobrevivência global (SG). Numa análise de dados agregados, da Food and Drug Administration (FDA), dos quatro ensaios clínicos representados na tabela, manteve-se o benefício estatisticamente significativo para ≥ 65 e 70 anos⁵.

Uma meta-análise, incluindo oito estudos em doentes com CPNPC que realizaram tratamento com ICI em monoterapia, $\geq 1.$ ^a linha, não revelou diferenças estatisticamente significativas na SG para < 65 anos vs. ≥ 65 anos (HR: 0,75; IC 95%: 0,64-0,88; vs. 0,76; IC 95%: 0,66-0,87)⁶.

Num estudo da vida real, português, de nivolumab no tratamento de doentes com CPNPC, de Figueiredo, et al., 15% (n = 33) apresentavam ≥ 75 anos. Não houve diferença na SG se ≥ 75 anos vs. < 75 (HR: 0,90; IC 95%: 0,58-1,42)⁷.

As normas orientadoras da European Society for Medical Oncology (ESMO) consideram que o tratamento com ICI em monoterapia, ou em associação a quimioterapia em doentes idosos com CPNPC, deve ser considerado e preferido em casos selecionados⁸.

É EXPETÁVEL QUE APRESENTEM MAIOR TOXICIDADE?

Em simultâneo com a imunossenescência ocorre o aumento da secreção de autoanticorpos e produção de citocinas inflamatórias, gerando um estado de inflamação designado de *inflammaging* e surgindo a questão se haverá aumento da toxicidade³.

Na meta-análise realizada pela FDA, descrita na questão anterior, doentes com ≥ 75 anos, tratados com ICI apresentaram menor frequência de eventos adversos (EA) de grau (G) 3-4:23%

em relação a ≥ 65 anos (49%) e < 65 anos (47%). Não houve aumento de EA severos nos doentes idosos, a qual foi de 30% (< 65 anos), 32,5% (≥ 65 anos) e 15% (≥ 75 anos), nem da descontinuação por toxicidade: sendo 7% (< 65 anos), 7% (≥ 65 anos) e 5% nos doentes com ≥ 75 anos⁹. A frequência de pneumonite G3-4 foi de 1,3% (< 65 anos), 1,2% (≥ 65 anos) e 0,7% (≥ 75 anos)^{5,9}. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas em relação à frequência de EA de especial interesse como colite, hepatite, hipotireoidismo^{5,9}.

Numa análise de dados agregados do estudo KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042, EA nos doentes com ≥ 75 anos, tratados com ICI, foram menos frequentes do que no grupo sob quimioterapia (Qt). EA de qualquer grau e $G \geq 3$ ocorreram, respetivamente em 68,5% sob ICI (94,3% Qt), e em 24,2% (61,0% Qt)¹⁰.

Numa análise de subgrupos do estudo KEYNOTE-189, apresentada pela *European Medicines Agency* (EMA), a combinação de ICI e Qt em doentes com ≥ 65 anos associou-se a aumento de EA G3-5:50,6% vs. 39,8%, eventos adversos severos 31,3% vs. 21,1% e descontinuação por EA:23,5% vs. 12,2%¹¹.

PERFORMANCE STATUS ≥ 2

QUAL A EVIDÊNCIA PARA O TRATAMENTO DE IMUNOTERAPIA EM DOENTES COM ECOG PS ≥ 2 ?

Um terço dos doentes com cancro do pulmão apresenta capacidade funcional de acordo com a escala de *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 2-4⁵. Doentes com ECOG2 foram excluídos dos ensaios clínicos de registo de inibidores do *checkpoint* imunitário no CPNPC¹².

Os ensaios clínicos CheckMate 171 (fase II), CheckMate 153 (fase III/IV), TAIL (fase III/IV), PePS2 (fase II) e CheckMate 817 (fase III/IV) incluíram doentes com CPNPC e capacidade funcional ECOG

de 2^{5,13}. Os três primeiros incluíram doentes previamente tratados. Nos ensaios clínicos CheckMate 171 e CheckMate 153 a SG foi menor em doentes ECOG2 relativamente à população geral: 5,2 vs. 10 m e 4 vs. 9,1 m⁵. No estudo TAIL, a SG para doentes com ECOG2 foi 3,5 m (vs. 11 m na população total)¹³. O CheckMate 817 incluiu doentes em 1.^a linha terapêutica e o PePS2 em 1.^a linha ou posterior. A sobrevivência livre de progressão (SLP) foi respetivamente 3,6 e 4,4 m⁵. No PePS2, a SG foi 9,8 m e no CheckMate 817, 9,9 m (ECOG2 ou comorbilidades) e 17 m se ECOG ≥ 1 ^{5,13}.

No estudo da vida real português em doentes com CPNPC tratados com nivolumab segundo o programa de acesso expandido, foram incluídos 29 doentes (13%) com ECOG2. A capacidade funcional ECOG2 foi um fator de mau prognóstico (HR: 3,8; IC 95%: 2,3-6,07), sendo a SG 3,1 m (IC 95%: 0,4-5,6)⁷.

Uma meta-análise de 67 estudos clínicos confirmou ECOG ≥ 2 como um fator prognóstico para SG (HR: 2,76 (IC 95%: 2,43-3,14) e SLP (HR: 2,17; IC 95%: 1,96-2,39)¹³.

Segundo as recomendações da ESMO, o tratamento com ICI poderá ser considerado⁸.

HÁ MAIOR TOXICIDADE NESTE GRUPO DE DOENTES?

Ocorreram eventos adversos relacionados com o tratamento de grau 3/4 em 7% dos doentes com ECOG2 incluídos no ensaio clínico CheckMate 171; 9% no CheckMate 153; 15% no PePS2; 29% no CheckMate 817 e no 41% no TAIL^{5,14}. Estes estudos, com exceção do PePS2 incluíram além de doentes com ECOG2, doentes idosos e/ou com ECOG 0-1 com comorbilidades. No ensaio clínico CheckMate 171 ocorreram EA G3/4 em 12% da população geral vs. 7% nos doentes ECOG2. No ensaio clínico CheckMate 153, a frequência de EA G3/4 foi 6% na população geral vs. 9% nos doentes ECOG2. No ensaio clínico CheckMate 817, a combinação de ICI nivolumab e ipilimumab não apresentou diferenças estatisticamente significativas em termos de toxicidade em relação ao descrito com pembrolizumab no

ensaio clínico KEYNOTE-024 (73% de eventos adversos relacionados com o tratamento (EART) de qualquer grau, 29% EART G3-4). Neste estudo, na coorte A1, que incluiu doentes ECOG 2 e 0/1 com comorbidades ocorreram EART G3/4 em 28%, e na coorte com doentes ECOG0-1, em 35%. Estes resultados foram similares ao descrito no ensaio clínico CheckMate 227 (EART G3/4 33%)⁵.

No ensaio clínico TAIL ocorreram EA G3/4 em 41% dos doentes vs. 29,9% da população geral¹⁴.

No ensaio clínico PePS2, o único dos ensaios clínicos referidos em que todos os doentes apresentavam ECOG2, verificou-se, após um ano, a melhoria dos *patient-reported outcomes* de qualidade de vida face à avaliação inicial⁵.

Uma meta-análise de 67 estudos clínicos (n = 26.442 doentes), incluindo estudos de intervenção e observacionais, de Tomasik, et al., avaliou a eficácia e o perfil de toxicidade nos doentes com CPNPC ECOG ≥ 2 sob ICI. Destes 67, 25 estudos reportavam o perfil de toxicidade, num total de 7.302 doentes (n = 1.339 ECOG ≥ 2 ; n = 5.963 ECOG ≤ 1). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para EA, *odds ratio* (OR) 1,12 (IC 95 %: 0,84-1,48)¹³.

NESTE GRUPO DE DOENTES, QUAL O IMPACTO PREDITIVO DE VARIÁVEIS CLINICOPATOLÓGICAS E BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS?

Os doentes com ECOG2 constituem um grupo heterogêneo¹³. Um estudo retrospectivo, incluindo 153 doentes com CPNPC avançado, *programmed death-ligand 1* (PD-L1) $\geq 50\%$, ECOG2, que realizaram tratamento com pembrolizumab em 1.ª linha, revelou a importância dos determinantes do ECOG¹⁵. Se ECOG2 por comorbidades (n = 41), a taxa de sobrevivência livre de progressão (TSLP), a SLP e a SG foram superiores. A TSLP aos 6 m foi 49 vs. 19% (p < 0.001); a SLP foi 5,6 vs. 1,8 m (HR: 0,5; IC 95%: 0,3-0,8); a SG foi 11,8 vs. 2,8 (HR: 0,5; IC 95%: 0,3-0,7)¹⁵. A realização de corticoterapia (prednisolona ≥ 10 mg/dia)

associou-se a menor SG (HR: 0,6, IC 95%: 0,4-0,9), e a irradiação prévia a melhor SLP (HR: 0,6, IC 95%: 0,4-0,9)¹⁵.

Um estudo retrospectivo com 404 doentes com CPNPC tratados com ICI, incluindo 59 (14,6%) com ECOG2, estudou a SG, a SLP, a taxa de controlo da doença (TCD) e o impacto de variáveis clinicopatológicas¹⁶. As seguintes variáveis apresentaram impacto prognóstico em doentes ECOG2: desidrogenase láctica (DHL) (SG: HR: 3,21; IC 95%: 1,43-7,24; SLP (HR: 3,30; IC 95%: 1,45-7,53), e corticoterapia (SG: HR: 2,35; IC 95%: 1,29-4,29; SLP: HR: 2,32; IC 95 %: 1,29-4,14). Foram estudados: género, idade, histologia, hábitos tabágicos, *Charlson Comorbidity Index*, exposição a antibioterapia, número de locais metastáticos, metastização hepática, metastização cerebral, linha de ICI, ICI, expressão de PD-L1, razão neutrófilos/linfócitos, razão plaquetas/linfócitos¹⁶.

Em doentes com CPNPC e ECOG ≥ 2 , o recurso a biomarcadores preditivos, bem como o estudo de novos biomarcadores são fulcrais⁵. Incluem-se biomarcadores tumorais (como por exemplo: perfil molecular e carga tumoral mutacional [TMB]) e clínicos (por exemplo, marcadores inflamatórios e nutricionais, *Lung Immune Prognostic Index*, índice de massa corporal (IMC), razão neutrófilos/linfócitos, causa da capacidade funcional ECOG ≥ 2)^{5,13,15}.

IMUNOSSUPRESSÃO, DOENÇAS INFECIOSAS E AUTOIMUNES

CORTICOTERAPIA QUAL A EVIDÊNCIA SOBRE A EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM INIBIDORES DO CHECKPOINT IMUNE EM DOENTES SOB CORTICOTERAPIA?

Doentes sob corticoterapia e dose superior a prednisolona 10 mg/dia têm sido excluídos dos ensaios clínicos com ICI. É frequente os doentes

Tabela 2. Efeito da corticoterapia em doentes com CPNPC sob ICI, em estudos retrospectivos

| Estudo | Doentes (Total) | Tratamento | Doentes sob prednisolona ≥ 10 mg/dia ou equivalente | SG/SLP (meses) (corticoterapia: sim/não) | Análise multivariada |
|--|-----------------|--|--|--|----------------------|
| Scott, et al. ¹⁷ (adaptado de Stock-Martineau, et al. ¹⁷ .) | 210 | Nivolumab | 66 (31%) | SG: 4,3 vs. 11,0 (HR: 2,30; IC 95%: 1,27-4,16) | Sim |
| Ricciuti, et al. ¹⁷ (adaptado de Stock-Martineau, et al. ¹⁷ .) | 650 | ICI monoterapia; anti-PD1+anti-CTLA4 | 93 (14%) | SG: 4,9 vs. 11,2 (HR: 1,68; IC 95%: 1,30-2,17); SLP 2,0 vs. 3,4 (HR: 1,36; IC 95%: 1,08-1,73) | Sim |
| Arbour, et al. ¹⁷ (adaptado de Stock-Martineau, et al. ¹⁷ .) | 640 | Pembrolizumab Nivolumab Atezolizumab Durvalumab | 90 (14%) | SG: 5,4 vs. 12,1 (HR: 2,1; p = 0,001) SLP: 1,9 vs. 2,6 (HR: 1,7; p = 0,001) | Sim |
| Fuca, et al. ¹⁷ (adaptado de Stock-Martineau, et al. ¹⁷ .) | 150 | ICI monoterapia; anti-PD1+anti-CTLA4 | 35 (23%) | SG: 4,9 vs. 15,1 (HR: 2,60; IC 95%: 1,70-4,10) SLP: 2,0 vs. 3,9 (HR: 1,80; IC 95%: 1,20-2,80) | Sim |
| Giglio, et al. ¹⁸ | 413 | ICI ICI+atc anti-EGFR | 163 (39,5%) | Corticoterapia – sintomas da doença: – Inicial SG: 4,2 vs. 13,8 (p < 0,0001) SLP: 1,68 vs. 2,6 (p < 0,0001) – Primeiras 8 semanas SG: 1,9 vs. 13,8 (p < 0,0001) SLP: 1,2 vs. 2,6 (p < 0,0001) Corticoterapia – outros motivos: SG: 13,4 (IC 95%: 4,30-NA) vs. 13,8 (IC 95%: 11,4-18) SLP: 2,3 (IC 95%: 1,22-NA) vs. 2,6 (IC 95%: 2,2-3,9) | Sim |

SG: sobrevivência global; SLP: sobrevivência livre de progressão; ICI: inibidores do *checkpoint* imunitário; anti-PD-1: anticorpos monoclonais anti-PD-1 (*programmed cell death protein 1*); anti-CTLA4: anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*); atc antiEGFR: anticorpo anti-EGFR (*Epidermal growth factor receptor*). Adaptado de Stock-Martineau, et al.¹⁷.

com cancro do pulmão necessitarem de tratamento com corticoides, por exemplo, para controlo de sintomas de metastização cerebral, fadiga, anorexia ou dispneia^{17,18}. O efeito da corticoterapia foi estudado em alguns estudos

retrospectivos (Tabela 2)^{17,18}. Em quatro estudos, a corticoterapia teve impacto prognóstico negativo. Giglio, et al. observaram que a realização de corticoterapia na ausência de sintomas da doença não alterou a SG ou a SLP (Tabela 2)¹⁸.

Uma meta-análise de Petrelli, et al., incluindo 16 estudos, 4045 doentes, com diversas neoplasias, revelou que doentes sob corticoterapia apresentavam maior risco de progressão (HR: 1,34; IC 95%: 1,02-1,76) ou morte (HR: 1,54; IC 95%: 1,24-1,91), com maior impacto negativo se metastização cerebral ou tratamento de sintomas. A corticoterapia para tratamento de eventos adversos não apresentou valor prognóstico¹⁹.

INFECÇÃO VIH A IMUNOTERAPIA PODERÁ SER UMA OPÇÃO SEGURA E EFICAZ EM DOENTES COM INFECÇÃO PELO VIH?

Doentes com infeção por VIH (vírus da imunodeficiência humana) apresentam um risco três vezes superior de desenvolver cancro do pulmão²⁰.

Os doentes com infeções crónicas e VIH são uma população excluída da maioria dos ensaios clínicos de ICI no CPNPC, quer pelo risco de agravamento de infeção, desenvolvimento de síndrome de reconstituição imunológica, quer pela ocorrência de eventos adversos^{5,21}.

Estudos *in vitro* e modelos animais sugerem que o bloqueio PD-L1 poderá aumentar as respostas imune efectoras e diminuir a carga vírica²⁰.

Casos clínicos reportados de doentes oncológicos com infeção pelo VIH que realizaram tratamento com ICI, estudos observacionais (por exemplo, *CANCERVIH network*) e alguns ensaios clínicos com ICI (como DURVAST, CheckMate 817, NCT02408861) não confirmaram o aumento das referidas complicações^{5,20,22}. No ensaio clínico de fase I, NCT02595866, em doentes com VIH e cancro tratados com pembrolizumab surgiu a suspeita de aumento de linfoproliferação de células B associada ao SK (sarcoma de Kaposi) herpes-vírus²¹.

O ensaio clínico IFCT-1602 CHIVA2, de fase 2, incluiu 16 doentes com CPNPC e VIH que realizaram tratamento com nivolumab. Não se observou aumento da viremia, redução de células T CD4⁺ ou CD8⁺, infeções oportunistas ou EA imunorrelacionados inesperados²². A SLP e a SG

foram respetivamente 3,4 m (IC 95%: 1,8-5,6) e 10,9 m (IC 95%: 2,2-NA)²³.

Uma análise sistemática de Cook, et al., com 73 doentes tratados com ICI, 34,2% com CPNPC, revelou boa tolerância, sem ocorrência de síndrome inflamatória de reativação imune, aumento da viremia ou redução de linfócitos TCD4⁺. A taxa de resposta foi 30% em doentes com CPNPC²².

HEPATITES B E C QUAL A EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TRATAMENTO COM INIBIDORES DE *CHEKPOINT* IMUNE EM DOENTES COM HEPATITES B E C?

Tal como os doentes com infeção VIH, também os doentes com infeção pelo vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC) foram excluídos dos ensaios clínicos pivotais, pelo que a informação sobre o risco de agravamento, reativação ou hepatotoxicidade é limitada^{22,24}.

Um estudo retrospectivo incluiu 34 doentes oncológicos com infeção pelo VHB/VHC, que realizaram tratamento com ICI. Cerca de 32% (n = 11) apresentavam diagnóstico de cancro do pulmão e 50% (n = 17) de hepatocarcinoma. Ocorreram eventos adversos imunorrelacionados de G ≥ 3 em 29%. A taxa de resposta foi 21%. Não ocorreu agravamento/reactivação da infeção vírica²².

Pertejo-Fernandez, et al. num estudo retrospectivo avaliou a eficácia e a segurança de ICI em doentes com CPNPC e hepatite B ou C CPNPC, com inclusão de 19 doentes²⁴. A taxa de resposta foi 35% e a SLP 4,5 m. Não ocorreram eventos imunorrelacionados hepáticos G3/4, descontinuação ou corticoterapia por toxicidade hepática. Não ocorreram alterações na carga vírica e reativação ou agravamento da infeção VHB ou VHC²⁴.

Uma revisão sistemática realizada por Pu, et al., incluiu 14 artigos e 186 doentes oncológicos que realizaram tratamento com ICI. Oitenta e nove apresentavam infeção pelo VHB, 98 pelo VHC e um doente com VHB e VHC. Não ocorreram EART G5. Foi descrita a elevação de transaminases G3/4 em 3,4% (3/89) doentes com

infecção VHB e 17,3% na infecção VHC. Cerca de 2,8% dos doentes sem terapêutica antivírica apresentaram elevação da carga vírica e 1,9% hepatite. Na avaliação da eficácia: 16,7% (1/6) dos doentes com CPNPC apresentaram resposta objetiva assim como 18,6% (22/118) dos doentes com carcinomas hepáticos e 32,4% (11/34) dos doentes com melanomas²⁵.

Mediante a limitada evidência científica, torna-se premente a avaliação pela equipa multidisciplinar, incluindo hepatologista e infeciologista, ponderando a realização de terapêutica antivírica, monitorização periódica de carga vírica e toxicidade hepática²².

DOENÇAS AUTOIMUNES A PRESENÇA DE DOENÇAS AUTOIMUNES É UMA CONTRAINDICAÇÃO ABSOLUTA À REALIZAÇÃO DE TRATAMENTO COM INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNE?

A realização de terapêutica com ICI aumenta o risco de toxicidade imuno-mediada multiorgânica severa, por esse motivo, doentes com antecedentes de doenças autoimunes têm sido excluídos dos ensaios clínicos pivotais¹⁷.

Contudo, cerca de 14 a 25% dos doentes com cancro do pulmão apresentam história de doença autoimune¹⁷. Um estudo da vida real, recorrendo a informação da base de dados oncológica da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) revelou que a prevalência de doenças autoimunes em doentes sob ICI é de 27%, com predomínio de insuficiência da supra-renal, artrite reumatóide e sacroileíte¹⁷.

A FDA avaliou a segurança dos ICI num estudo de coorte com doentes (n = 837) portadores de doenças autoimunes, 9% sob corticoterapia. Apresentaram agravamento da doença autoimune 9% (G ≥ 3:3%). Registaram-se EA imunorreacionados G ≥ 3 em 4%²⁶.

Num estudo retrospectivo, de Leonardi, et al., incluindo 46 doentes com CPNPC tratados com ICI e doença autoimune, 17% apresentaram

agravamento da doença autoimune e ocorreram eventos adversos imunorreacionados G3-4 em 11%²⁶. A taxa de resposta foi de 20%²⁶.

No estudo de Yoneshima, et al., com 83 doentes com CPNPC, 18, 21,7% apresentavam anticorpos antinucleares (ANA). Verificaram que a presença de ANA não esteve relacionada com a taxa de resposta ou EA imunorreacionados, embora se tenha observado uma tendência para aumento com a elevação do título de ANA. A SLP e a SG foram inferiores nos doentes com presença de ANA, respetivamente, 2,9 vs. 3,8 m (p = 0,03) e 11,6 vs. 15,8 m (p = 0,03)^{27,28}.

Khazin, et al. apresentou uma coorte retrospectivo de doentes com CPNPC com eficácia similar (SG, SLP, tempo até descontinuação do tratamento) na presença ou ausência de doença autoimune¹⁷.

De acordo com as normas da ESMO, a terapêutica com ICI em doentes com doença autoimune deve ser ponderada criteriosamente e avaliados os riscos e benefícios⁸.

Durante o tratamento com ICI, deverá ser mantida vigilância frequente²⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Estevinho F, Gomes R, Hasmucrai D, Barata F. Metronomic oral vinorelbine in a real-world population of advanced non-small cell lung cancer patients. *Pulmonology*. 2020;S2531-0437(20)30210-5. Epub ahead of print.
2. Elias R, Morales J, Presley C. Checkpoint Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer Among Older Adults. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(9):62.
3. Ferrara R, Mezquita L, Auclin E, Chaput N, Besse B. Immunosenescence and immunecheckpoint inhibitors in non-small cell lung cancer patients: Does age really matter? *Cancer Treat Rev*. 2017;60:60-8.
4. Casaluce F, Sgambato A, Maione P, Spagnuolo A, Gridelli C. Lung cancer, elderly and immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 13):S1474-S1481.
5. Gounant V, Lavalé A, Quoix E. Ongoing challenges of using immunotherapy in special populations: Poor performance status patients, elderly patients, and people living with HIV. *Lung Cancer*. 2020;145:71-5.
6. Sun YM, Wang Y, Sun XX, Chen J, Gong ZP, Meng HY. Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Older Non-small-Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020; 10:558454.
7. Figueiredo A, Almeida MA, Almodovar MT, Alves P, Araújo A, Araújo D, et al. Real-world data from the Portuguese Nivolumab Expanded Access Program (EAP) in previously treated Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Pulmonology*. 2020;26(1):10-7.
8. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Fairre-Finn C, et al. ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237. Updated version published 15 September 2020. Disponív-

- el em: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>.
9. Marur S, Singh H, Mishra-Kalyani P, Larkins E, Keegan P, Sridhara R, et al. FDA analyses of survival in older adults with metastatic non-small cell lung cancer in controlled trials of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. *Semin Oncol*. 2018;45(4):220-5.
 10. Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G Jr, Reck M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer*. 2019;135:188-95.
 11. EMA. Keytruda Assessment Reports. 2018. [cited 2021 Jun 26]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 12. Passaro A, Spitaleri G, Gyawali B, de Marinis F. Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Performance Status 2: Clinical Decision Making With Scant Evidence. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1863-7.
 13. Tomasik B, Bierkowski M, Braun M, Popat S, Dziadziuszko R. Effectiveness and safety of immunotherapy in NSCLC patients with ECOG PS score ≥ 2 - Systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2021;158:97-106.
 14. Ardzizoni A, Azevedo S, Rubio-Viqueira B, Rodríguez-Abreu D, Alatorre-Alexander J, Smit HJM, et al. Primary results from TAIL: a global single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer*. 2021;9(3):e001865.
 15. Facchinetti F, Mazzaschi G, Barbieri F, Passiglia F, Mazzoni F, Berardi R, et al. First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *Eur J Cancer*. 2020;130:155-67.
 16. Lobefaro R, Viscardi G, Di Liello R, Massa G, Iacovino ML, Sparano F, et al. Immunotherapy in advanced Non-Small Cell Lung Cancer patients with poor performance status: The role of clinical-pathological variables and inflammatory biomarkers. *Lung Cancer*. 2021;152:165-73.
 17. Stock-Martineau S, Magner K, Jao K, Wheatley-Price P. Challenges of Immunotherapy in Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Oncol Pract*. 2021:OP2000949.
 18. De Giglio A, Mezquita L, Auclin E, Blanc-Durand F, Riudavets M, Caramella C, et al. Impact of Intercurrent Introduction of Steroids on Clinical Outcomes in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients under Immune-Checkpoint Inhibitors (ICI). *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2827.
 19. Petrelli F, Signorelli D, Ghidini M, Ghidini A, Pizzutolo EG, Ruggeri L, et al. Association of Steroids use with Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):546.
 20. Navarro A, Martinez-Marti A, Felip E. HIV-Positive Patients with Lung Cancer: Is Immunotherapy a Safe and Active Option for Them? *J Thorac Oncol*. 2018;13(7):874-6.
 21. Gonzalez-Cao M, Morán T, Dalmau J, Garcia-Corbacho J, Bracht JWP, Bernabe R, et al. Assessment of the Feasibility and Safety of Durvalumab for Treatment of Solid Tumors in Patients With HIV-1 Infection: The Phase 2 DURVAST Study. *JAMA Oncol*. 2020;6(7):1063-7.
 22. Belluomini L, Caldart A, Avancini A, Dodi A, Trestini I, Kadrija D, et al. Infections and Immunotherapy in Lung Cancer: A Bad Relationship? *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):42.
 23. Lavole A, Mazieres J, Schneider S, Brosseau S, Kiakouama L, Greillier L, et al. Assessment of nivolumab in HIV-Infected patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy. The IFCT-1602 CHIVA2 phase 2 clinical trial. *Lung Cancer*. 2021;158:146-50.
 24. Pertejo-Fernandez A, Ricciuti B, Hammond SP, Marty FM, Recondo G, Rangachari D, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and hepatitis B or hepatitis C infection. *Lung Cancer*. 2020;145:181-5.
 25. Pu D, Yin L, Zhou Y, Li W, Huang L, Cai L, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with HBV/HCV infection and advanced-stage cancer: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(5):e19013.
 26. Remon J, Vilariño N, Reguart N. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): Approaches on special subgroups and unresolved burning questions. *Cancer Treat Rev*. 2018;64:21-9.
 27. Tang H, Zhou J, Bai C. The Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease. *Front Oncol*. 2021;11:625872.
 28. Yoneshima Y, Tanaka K, Shiraishi Y, Hata K, Watanabe H, Harada T, et al. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients positive for antinuclear antibodies. *Lung Cancer*. 2019;130:5-9.



Gestão de toxicidades associadas à imunoterapia

T. Sequeira e C. Pereira

O QUE SÃO EFEITOS ADVERSOS IMUNOMEDIADOS?

Os inibidores do *checkpoint* imunitário (ICI) são anticorpos imunomoduladores usados para estimular o sistema imunitário a combater as células tumorais. Os alvos primários para inibição incluem:

- *Programmed cell death receptor* (PD-1) e *programmed cell death ligand 1* (PD-L1) – vários anticorpos para o PD-1 e PD-L1 têm sido desenvolvidos na oncologia. No cancro do pulmão são utilizados nivolumab e pembrolizumab que têm como alvo o PD-1, e atezolizumab e durvalumab para o PD-L1;
- *Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA-4) – o ipilimumab, um anticorpo anti-CTLA-4, em conjunto com nivolumab, é utilizado no cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático.

Apesar dos inúmeros benefícios clínicos dos ICI, estes estão associados a um espectro de efeitos secundários denominados eventos adversos imunorrelacionados ou imunomediados (irAE), que resultam do aumento da estimulação imunológica^{1,2}. Embora sejam raros, já foram descritos casos de irAE fulminantes e fatais com a utilização de ICI³, sendo por isso fundamental saber reconhecer e gerir estes eventos.

QUANDO SE DESENVOLVEM OS EFEITOS ADVERSOS IMUNOMEDIADOS?

O início dos irAE varia, mas normalmente começam entre as 8 e 12 semanas após o início do tratamento, sendo a toxicidade cutânea frequentemente a primeira a aparecer conforme podemos ver na figura 1⁴. O tempo médio de aparecimento de irAE cutâneos, gastrointestinais (GI), hepáticos e endócrinos é de, aproximadamente, 5, 7, 8 e 10 semanas, respetivamente. Estas toxicidades são dose-dependentes, não se tendo observado reações de grau 3 ou 4 na dose de 0,3 mg/kg ipilimumab, enquanto esta percentagem aumentou para 30% com a dose de 10 mg/kg de ipilimumab⁵. De salientar também que o aparecimento de toxicidade à imunoterapia poderá surgir até um ano após a suspensão do tratamento, o que sublinha a importância do acompanhamento destes doentes mesmo após a cessação da terapêutica.

QUAIS OS EFEITOS ADVERSOS IMUNOMEDIADOS MAIS FREQUENTES?

Os irAE mais frequentes são os sistémicos, cutâneos, endocrinológicos, GI, hepáticos e pulmonares. De seguida, detalha-se cada um deles.

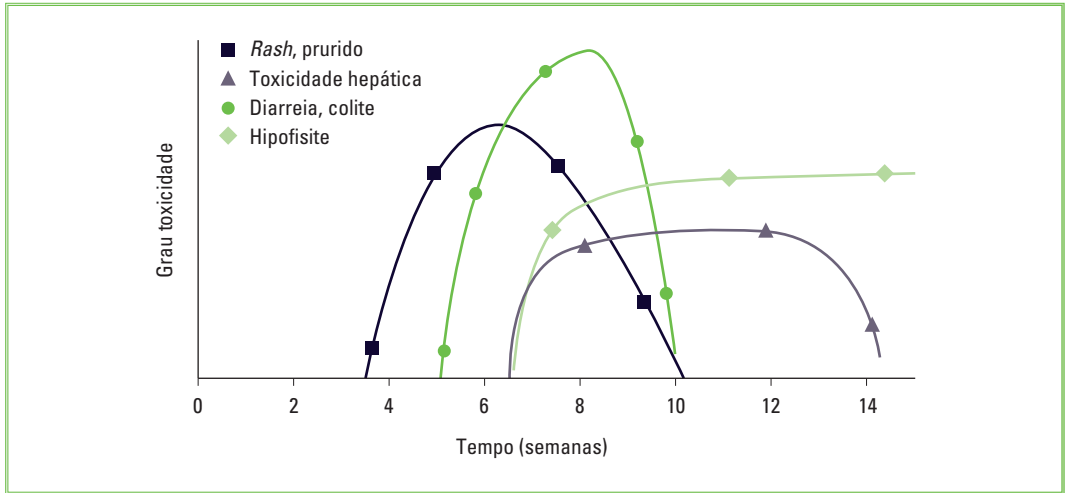


Figura 1. Tempo até ao aparecimento de irAE ao ipilimumab³¹.

Sistêmicos

A fadiga é um dos efeitos adversos mais comumente referidos, com uma frequência estimada entre 16-24% para os fármacos anti-PD-1 e anti-PD-L1¹, e cerca de 40% nos doentes tratados com anti-CTLA-4⁶. Habitualmente, a fadiga é ligeira a moderada, sendo os casos graves muito raros. Quando presente, é importante excluir outras causas endocrinológicas (tiroidite, hipofisite e insuficiência suprarrenal primária).

Febre, calafrios e reações associadas à infusão do fármaco já foram descritas, contudo também são raras.

Cutâneos

A toxicidade dermatológica é o irAE mais comum associado aos ICI. Cerca de 50% dos doentes tratados com ipilimumab desenvolvem *rash* e/ou prurido, e aproximadamente 30-40% dos tratados com nivolumab ou pembrolizumab desenvolvem complicações dermatológicas¹. A alopecia foi reportada em 1-2% dos casos⁷. Ao exame objetivo, os achados mais frequentes são *rash* eritematoso reticular e maculopapular no tronco

e extremidades, podendo ser acompanhado de prurido, sensação de queimadura e repuxamento. É necessário proceder à quantificação do atingimento cutâneo da área de superfície corporal (ASC) através dos somatórios das partes atingidas: cabeça e pescoço – 4,5%; membros superiores – 4,5% cada; membros inferiores – 9% cada; tronco 18%; escroto – 1%. Esta quantificação permite categorizar a gravidade dos irAE cutâneos (ver Tabela 1).

Endocrinológicos

A inflamação gerada pelos ICI a nível das glândulas pituitária, tiroideia e suprarrenal cursa com sintomas inespecíficos como náuseas, cefaleias, fadiga e alterações visuais. A incidência das endocrinopatias tem sido difícil de definir devido aos diferentes critérios de avaliação, diagnóstico e monitorização nos vários ensaios clínicos. Contudo, numa revisão sistemática e meta-análise de 7551 doentes, a incidência de endocrinopatias clinicamente relevantes associados aos ICI foi de aproximadamente 10%⁸. Os irAE endocrinológicos mais frequentes são o hipotireoidismo, hipertireoidismo e hipofisite (Tabela 1).

Os ICI foram associados ao surgimento de diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 de forma aguda em 0,2 a 0,9% dos casos, com hiperglicemia grave e cetoacidose diabética, ficando dependentes de insulina⁹. Apesar de se tratar de um irAE raro, é importante monitorizar a glicemia dos doentes, e em caso de hiperglicemias persistentes, os níveis baixos de péptido-C nas análises podem sugerir diabetes relacionada com imunoterapia.

Gastrointestinal e hepáticos

O aparecimento de diarreia é uma queixa comum em doentes sob ICI. Dar especial atenção ao diagnóstico e tratamento precoce dos sintomas associados à toxicidade GI pode diminuir o risco de desenvolvimento de quadro clínico de colite mais grave. Torna-se necessário realizar o diagnóstico diferencial nos casos persistentes entre etiologia infecciosa (*Clostridioides difficile* ou outros agentes bacterianos e agentes virais como citomegalovírus [CMV]) e irAE (Tabela 1). A incidência de diarreia é superior para doentes sob anti-CTLA-4 comparativamente aos que recebem anti-PD-1.

O aumento dos níveis séricos das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase [AST] e alanina aminotransferase [ALT]) pode ocorrer tanto com os anti-CTLA-4 como anti-PD1. A maior parte dos casos são assintomáticos, mas ocasionalmente os doentes apresentam febre e/ou aumento da bilirrubina total¹⁰.

Pulmonares

O desenvolvimento de pneumonite não é dos irAE mais comuns, mas poderá tornar-se uma complicação potencialmente grave ou fatal¹¹. A pneumonite como irAE é um diagnóstico de exclusão (Tabela 1), devendo ser eliminadas previamente causas infecciosas e/ou neoplásicas.

Naidoo, et al. caracterizaram o espetro clínico da pneumonite numa série de 43 doentes (de um total de 913 doentes sob ICI), onde se verificou que a incidência global era de cerca 5% (3% para monoterapia com anti-PD-L1 ou PD-1 e

10% para a combinação com anti-CTLA-4) e a maior parte (72%) apresentaram gravidade G1 ou G2. O tempo de tratamento até ao aparecimento de pneumonite é variável, mas em média é de, aproximadamente, três meses (variando 19 dias a 19 meses), sendo o surgimento deste irAE mais precoce aquando da utilização da combinação nivolumab/ipilimumab. Os sintomas mais frequentes são a dispneia e a tosse seca (53 e 35%, respetivamente), sendo 1/3 dos doentes assintomáticos. No CPNPC, a pneumonite é mais frequente, ocorre mais precocemente e poderá ter maior mortalidade do que noutros tumores sólidos, como o melanoma ou carcinoma células renais¹². Radiologicamente não existe um padrão patognomónico que permita o diagnóstico, sendo, sempre que possível, preferível o recurso a tomografia computadorizada (TC) de tórax comparativamente a radiografia (que não deteta alterações radiológicas em cerca de 1/4 casos de pneumonite)¹³.

QUE OUTROS EFEITOS ADVERSOS IMUNOMEDIADOS MENOS FREQUENTES PODEM OCORRER?

Tratamento com ICI também se encontra associado a irAE menos frequentes a nível neurológico, cardíaco, reumatológico, ocular e renal.

Neurológico

Está descrita uma neurotoxicidade variável, entre 1 e 14%, dependendo das séries publicadas¹⁴. Cefaleias e neuropatia sensorial periférica são os sintomas mais frequentemente encontrados, enquanto a síndrome de Guillian-Barré reflete quadros de toxicidade mais grave¹⁵. Os irAE neurológicos desenvolvem-se tipicamente ao fim de três meses após o início do tratamento com ICI, embora este valor possa variar.

Cardíaco

Cardiotoxicidade poder-se-á desenvolver na ausência de fatores de risco cardiovascular e

Tabela 1. Eventos adversos imunorrelacionados mais frequentes.

| Toxicidade | Grau 1 | Grau 2 | Grau 3 | Grau 4 |
|---|--|---|--|--|
| Cutânea | <ul style="list-style-type: none"> - Rash máculo-papular que cobre < 10% ASC com ou sem sintomas. | <ul style="list-style-type: none"> - Rash máculo-papular que cobre 10-30% ASC com ou sem sintomas. | <ul style="list-style-type: none"> - Rash máculo-papular que cobre > 30% ASC com ou sem sintomas. | <ul style="list-style-type: none"> - Rash pápulo-pustular associado a sobreinfecção potencialmente fatal; - SSJ, NET e dermatite bolhosa que cobre > 30% ASC. |
| Endocrinológica | | | | |
| Hipotiroidismo TSH ↑, N ou ↓ FT4 (avaliar TSH e FT4 a cada 4 a 6 semanas, ou antes se sintomas) | <ul style="list-style-type: none"> - TSH < 10 mIU/le assintomático. | <ul style="list-style-type: none"> - TSH > 10 mIU/ persistente - Sintomas moderados, com capacidade para AVD. | <ul style="list-style-type: none"> - Sintomas graves com incapacidade AVD; - Necessidade hospitalização. | <ul style="list-style-type: none"> - Risco de vida; - Intervenção urgente. |
| Hipertiroidismo TSH suprimida, FT4 N/↑ ou ↑↑ (avaliar TSH e FT4 a cada 4 a 6 semanas, ou antes se sintomas) | <ul style="list-style-type: none"> - Assintomático ou sintomas leves. | <ul style="list-style-type: none"> - Sintomas moderados, com capacidade para AVD. | <ul style="list-style-type: none"> - Sintomas graves; incapacidade AVD; necessidade hospitalização. | <ul style="list-style-type: none"> - Risco de vida; - Intervenção urgente. |
| Insuficiência SR primária Cortisol matinal ↓, ACTH ↑. Hiponatremia, Hipercalemia | <ul style="list-style-type: none"> - Assintomático ou sintomas leves. | <ul style="list-style-type: none"> - Sintomas moderados; capacidade para AVD. | <ul style="list-style-type: none"> - Sintomas graves; incapacidade AVD; necessidade hospitalização. | <ul style="list-style-type: none"> - Risco de vida; - Intervenção urgente. |
| Hipofisite Cortisol ↓, ACTH ↓. Hipematremia, Diabetes insipidus, LH e FSH ↓ | <ul style="list-style-type: none"> - Assintomático ou sintomas leves. | <ul style="list-style-type: none"> - Sintomas moderados, com capacidade para AVD. | <ul style="list-style-type: none"> - Sintomas graves; incapacidade AVD; necessidade hospitalização. | <ul style="list-style-type: none"> - Risco de vida; - Intervenção urgente. |
| GI e hepáticos | | | | |
| Colite | <ul style="list-style-type: none"> - Aumento dejeições até 4x/dia. | <ul style="list-style-type: none"> - Aumento dejeições até 4-6x/dia. | <ul style="list-style-type: none"> - Aumento dejeições ≥ 7x/dia - Incontinência fecal; - Hospitalização necessária. | <ul style="list-style-type: none"> - Risco de vida; - Intervenção urgente. |
| Hepatite | <ul style="list-style-type: none"> - Assintomático, AST ou ALT > LSN até 3x LSN e/ou bilirrubina total > LSN até 1,5 x ULN. | <ul style="list-style-type: none"> - Assintomático, AST ou ALT ≥ 3 a < 5 LSN e/ou bilirrubina total ≥ 1,5 a ≤ 3 LSN. | <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiência hepática sintomática; - Cirrose ou fibrose em biópsia; - Reativação de hepatite crónica (AST e ALT 5 a 20x LSN; bilirrubina total 3-10x LSN) | <ul style="list-style-type: none"> - Falência hepática (ascite, encefalopatia, coagulopatia). AST e ALT > 20x LSN e/ou bilirrubina total > 20x LSN. |
| Pneumonite | <ul style="list-style-type: none"> - Assintomático; - 1 lobo ou 25% parênquima pulmonar afetado. | <ul style="list-style-type: none"> - Sintomático; - > 1 lobo ou 25-50% parênquima pulmonar; intervenção médica e alterações AVD. | <ul style="list-style-type: none"> - Sintomas graves com limitação AVD; - Todos os lobos ou > 50% parênquima pulmonar; - Hospitalização e O₂. | <ul style="list-style-type: none"> - Falência respiratória; - Necessidade de entubação orotraqueal. |

SSJ: síndrome Steven Johnson; NET: necrólise epidérmica tóxica; FT4: tiroxina livre; AVD: atividade vida diária; SR: supra-renal; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculo-estimulante; LSN: limite superior normalidade; O₂: oxigénio.

estar associado a uma miosite mais generalizada em conjunto com outros irAE. O tempo de início é variável, mas dois casos de miocardite fatal após uma toma da combinação de nivolumab/ipilimumab foram descritos¹⁶. Estudos de farmacovigilância demonstraram que a incidência de miocardite na combinação de nivolumab/ipilimumab e nivolumab em monoterapia foram 0,27 e 0,06%, respetivamente.

Embora a relação com ICI seja menos clara, também poderá ser observada a trombose venosa profunda (TVP) como irAE.

Reumatológico

Os efeitos adversos associados à utilização de ICI a nível reumatológico são miosite, artrite inflamatória, síndrome Sicca e vasculite. A incidência destes irAE ainda não foi determinada. A miosite, por vezes, pode ser grave, devendo ser avaliada também a presença de miocardite, dado que podem ocorrer em conjunto e ter um desfecho fatal.

Ocular

O uso de ipilimumab tem sido associado a inflamação ocular em < 1% dos doentes, manifestando-se por episclerite, conjuntivite, uveíte ou inflamação da órbita.

A uveíte também tem sido descrita associada ao uso de pembrolizumab ou nivolumab em, aproximadamente, 1% dos doentes tratados. Embora os dados disponíveis sejam escassos, pensa-se que o risco de inflamação ocular seja maior aquando da utilização da combinação anti-PD-1 e anti-CTLA-4.

Renal

A lesão renal aguda (LRA) é um irAE raro, mas sério sendo a incidência estimada entre 1,5-5%. Num estudo retrospectivo e observacional de 138 doentes, a LRA associada aos ICI foi diagnosticada aproximadamente após 14 semanas do início do tratamento¹⁷.

COMO DEVE SER FEITA A MONITORIZAÇÃO DE POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS IMUNOMEDIADOS?

Durante o tratamento com ICI deve ter-se um elevado grau de suspeição para o desenvolvimento de irAE, pelo que a monitorização clínica com pesquisa de sintomas e sinais deve ser cuidada. Por vezes, o aparecimento de sintomas inespecíficos como cansaço e tosse seca devem alertar o clínico para a possibilidade de pneumonite, devendo ser realizada a monitorização seriada da saturação periférica de oxigénio (SpO₂) nas várias consultas.

Antes de cada ciclo, devem ser realizadas análises laboratoriais que incluam: hemograma completo, função tiroideia com hormona estimuladora de tiroide (TSH) e tiroxina livre (FT4) (após três meses poderá ser feita em ciclos alternados), glicemia, provas de função hepática com AST, ALT e bilirrubina total, função renal com ureia, creatinina e ionograma^{4,15}.

Apesar de não existir consenso nas indicações para monitorização da toxicidade cardíaca, é aceite a realização de eletrocardiograma e marcadores cardíacos (como troponina e péptido natriurético B [BNP]) antes do início do tratamento. Estes devem ser repetidos a intervalos regulares, particularmente se alterados ou se estiverem presentes outros fatores de risco cardiovascular¹⁵.

A realização de exames imagiológicos não está habitualmente recomendada para monitorização de irAE. Apesar disso, a realização de TC torácica para avaliação de resposta em doentes com CPNPC deve também pesquisar alterações sugestivas de pneumonite, que é um irAE mais frequente nesta neoplasia relativamente a outros tumores sólidos¹². A TC torácica deve ser realizada com uma periodicidade de 12 semanas. Se existirem dúvidas quanto aos achados em TC, poderá ser complementado o estudo com tomografia computadorizada por emissão de positrões (PET/TC). A sua avaliação pode ser desafiante, uma vez que a presença de infiltrado imune com

captação em PET/TC se pode associar com pseudoprogredão, sobretudo após os primeiros ciclos de ICI, ou pode identificar irAE e ser um preditor de resposta ao tratamento. Para correta interpretação dos resultados imagiológicos, é importante correlacioná-los com a evolução clínica, de forma a não interromper precocemente uma terapêutica eficaz e intervir no tratamento de irAE¹⁸.

QUAL É O PAPEL DA CORTICOTERAPIA NO TRATAMENTO DOS EFEITOS ADVERSOS IMUNOMEDIADOS?

O mecanismo de ação dos ICI pode levar ao desenvolvimento de um espectro de efeitos adversos de tipo inflamatório, pelo que a sua abordagem inclui frequentemente a utilização de imunossuppressores. Os corticosteroides são utilizados como primeira linha, pela sua rápida eficácia e ampla disponibilidade¹⁹. Foram desenvolvidas *guidelines* para orientar o manejo das toxicidades induzidas pela imunoterapia^{4,15,20,21}, e que se resumem na tabela 2.

Nos casos de toxicidade grave poderá estar indicada biópsia para esclarecimento etiológico e exclusão de outras causas, nomeadamente infecciosas, em que o curso de corticoterapia poderia ser prejudicial.

Após melhoria clínica dos irAE, o desmame de corticoterapia deverá ser lento, ao longo de quatro a seis semanas, de forma a evitar uma recidiva^{4,19}. Uma vez que se prevê duração prolongada da corticoterapia, devem ser consideradas profilaxias, nomeadamente: inibidor de bomba de prótons, suplementação de cálcio e vitamina D, trimetropim-sulfametoxazol e eventualmente fluconazol^{4,15}.

Toxicidade endocrinológica

Ao contrário dos outros irAE, as endocrinopatias são geralmente irreversíveis, obrigando a reposição hormonal a longo prazo e sem benefício com corticoterapia¹⁵.

O hipotiroidismo deve ser medicado com levotiroxina 1,6 mcg/kg/dia, incluindo o hipotiroidismo subclínico se TSH > 10 mIU/l ou sintomático com TSH 5-10 mIU/l, após exclusão de insuficiência suprarrenal. Deve-se iniciar terapêutica na dose de 25-50 mcg em doentes idosos ou com comorbilidades cardiovasculares. Se coexistir hipotiroidismo e insuficiência suprarrenal, a corticoterapia deverá ser iniciada antes da reposição com levotiroxina para evitar uma crise suprarrenal^{4,20}.

O hipertiroidismo deve ser abordado de forma conservadora, uma vez que poderá ser transitório e ser seguido de hipotiroidismo no contexto de tireoidite destrutiva. A prescrição de β -bloqueantes reserva-se a casos de tirotoxicose sintomática^{4,20}.

A hipofisite pode obrigar a reposição hormonal consoante o eixo afetado, com levotiroxina, hidrocortisona ou testosterona. Não são recomendados corticoides exceto se quadro com défices neurológicos, diplopia ou cefaleia. Neste caso, não é claro o benefício de doses elevadas de glucocorticoides, pelo que não estão recomendados exceto se quadro agudo ou sintomas graves^{20,22}.

A insuficiência suprarrenal primária pode apresentar-se como crise suprarrenal, que tem de ser abordada urgentemente mesmo que o diagnóstico não seja definitivo, com fluidoterapia vigorosa e hidrocortisona em dose de *stress*. Casos menos graves devem ser manejados com reposição de prednisolona ou hidrocortisona orais, cujas doses devem ser tituladas consoante os sintomas, e eventualmente associar-se fludrocortisona 0,1 mg/dia^{20,21}.

Toxicidade cardíaca

A toxicidade cardíaca, apesar de rara, pode ser fatal. O desenvolvimento de sintomas ou alterações analíticas ou electrocardiográficas, mesmo que ligeiros, devem ser investigados. A suspeita de miocardite, que pode ser difícil de diagnosticar, implica o início de corticoterapia endovenosa (ev) em alta dose, que demonstrou prevenir eventos cardíacos *major*²².

Tabela 2. Abordagem recomendada às toxicidades secundárias à imunoterapia

| Toxicidade | Grau 1 | Grau 2 | Grau 3 | Grau 4 |
|---|--|--|---|--|
| Cutânea | <ul style="list-style-type: none"> - Manter ICI. - Terapêutica sintomática: emolientes, anti-histamínicos, corticoides fracos tópicos. | | | |
| Endocrinológica | | | | |
| Hipotiroidismo | <ul style="list-style-type: none"> - Ponderar suspender ICI se sintomático. - Levotiroxina 1,6 mcg/kg/dia (25-50 mcg se idoso ou risco cardiovascular), titulação de dose até TSH normal. - Suspender ICI e preservar β-bloqueantes se sintomático. | | | |
| Hipertiroidismo | <ul style="list-style-type: none"> - Metilprednisolona oral 1 mg/kg se gravidade (cefaleia, diplopia, crise suprarrenal) - Reposição hormonal do eixo eixo (levotiroxina, hidrocloridona, testosterona) | | | |
| Insuficiência suprarrenal primária | <ul style="list-style-type: none"> - Ponderar suspender ICI. - Prednisolona 5-10 mg/dia ou hidrocloridona 15-30 mg/dia - Ponderar fluocortisona 0,1 mg/dia. | <ul style="list-style-type: none"> - Ponderar suspender ICI. - Prednisolona 20 mg/dia ou hidrocloridona 30-50 mg/dia. - Após desmame de corticosteróides, dose de manutenção como grau 1. | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI. - Fluidoterapia vigorosa (L, NaCl 0,9%) - Hidrocortisona em dose de stress 100 mg de 8/8 horas. - Após desmame de corticosteróides, dose de manutenção como grau 1. | |
| Diabetes mellitus tipo 1 | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI se hiperglicemia grau ≥ 3 ou cetocidose. - Insulinoterapia. | | | |
| GI e hepáticos | | | | |
| Hepatotoxicidade | <ul style="list-style-type: none"> - Manter ICI. - Vigilância analítica semanal. | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI e vigiar. - Se agravamento, prednisolona oral 1 mg/kg. | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI. - Metilprednisolona ev 1-2 mg/kg/dia. - Se sem melhoria ao fim de 2-3 dias iniciar MFm ou tacrolimus. | |
| Colite | <ul style="list-style-type: none"> - Manter ICI. - Terapêutica sintomática: loperamida. | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI. - Prednisolona oral 1 mg/kg/dia. - Se sem melhoria, tratar como grau 3-4 e ponderar colonoscopia. | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI. - Metilprednisolona ev 1-2 mg/kg/dia. - Se sem melhoria ao fim de 2-3 dias associar infliximab 5 mg/kg ou tacrolimus. | |
| Pneumonia | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI. - Vigilância clínica. | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI. - Prednisolona oral 1 mg/kg/dia. - Ponderar broncofibroscopia. | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI. - Metilprednisolona ev 2-4 mg/kg/dia. - Se sem melhoria ao fim de 2 dias associar infliximab 5 mg/kg ou MFm. | |
| Neurológica | <ul style="list-style-type: none"> - Ponderar suspender ICI. - Monitorização clínica | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI. - Prednisolona oral 1 mg/kg/dia. - Tratamento de dor neuropática. | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI. - Metilprednisolona ev 1-2 mg/kg/dia. - Síndrome de Guillain-Barré: plasmaterese ou IgV. - Mieloma grave: piridostigmina (dose inicial 30 mg 8/8h), ponderar plasmaterese ou IgV. | |
| Cardíaca | <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento de fatores de risco cardiovascular. - Se alterações analíticas ou electrocardiográficas ligeiras, ponderar suspender ICI. - Se suspeita de miocardite iniciar metilprednisolona 1-2 mg/kg/dia. Se agravamento associar MFm ou tacrolimus. | | | |
| Reumatológica | <ul style="list-style-type: none"> - Manter ICI. - Analgesia com paracetamol ou AINE. | <ul style="list-style-type: none"> - Ponderar suspender ICI. - Medidas anteriores e prednisolona oral 10-20 mg/dia, ponderar intra-articular. | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI. - Prednisolona oral 1 mg/kg/dia. - Ponderar associar anti-TNFα. | |
| Renal | <ul style="list-style-type: none"> - Manter ICI. - Vigilância analítica semanal. | <ul style="list-style-type: none"> - Hidratação, suspender nefrotóxicos. - Ponderar prednisolona oral 1 mg/kg/dia. | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender ICI. - Monitorização com balanço hídrico. - Metilprednisolona ev 1-2 mg/kg/dia. | <ul style="list-style-type: none"> - Medidas anteriores. - Técnica de substituição da função renal se critérios. |

MFm: micofenolato de mofetil; AINE: anti-inflamatório não esteroide; IgV: imunoglobulina intravenosa.

EXISTEM OUTRAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO DOS EFEITOS IMUNOMEDIADOS?

Apesar do desenvolvimento de *guidelines*, não existe consenso na melhor abordagem aos irAE refratários a corticoterapia, em grande parte pela sua raridade. Tem sido sugerido que a seleção de fármaco imunossupressor deve ser guiada pela fisiopatologia de cada toxicidade, conforme se resume na tabela 2¹⁹. Na abordagem aos irAE refratários, destacam-se as seguintes particularidades^{4,22}:

- A pneumonite com padrão radiológico de pneumonia organizativa criptogénica é mais frequente em doentes com CPNPC (apesar de estar estabelecido que não existe um padrão radiológico patognomónico para o diagnóstico de pneumonite associada aos ICI), e tem sido associada a maior taxa de utilização de imunossupressores. Apesar de estar incluída em *guidelines*, a ciclofosfamida deve ser utilizada com cautela neste contexto, pela possibilidade de toxicidade pulmonar que pode dificultar a monitorização²³;
- A hepatite tem contra-indicação para infliximab pela potencial hepatotoxicidade.

Estão em investigação fármacos anti-interleucina-6 (anti-IL-6) (tocilizumab) e anti-IL-1 (anacina), que poderão ter a vantagem adicional de bloquearem os efeitos oncogénicos destas citocinas. O tocilizumab demonstrou benefício no tratamento de efeitos adversos imunomediados, assim como manutenção da eficácia da imunoterapia¹⁹.

É SEGURO REINTRODUZIR A IMUNOTERAPIA APÓS TOXICIDADE PRÉVIA?

As *guidelines* atuais recomendam suspensão permanente de ICI nos casos de toxicidade grau 4, exceto nas endocrinopatias em que o suporte é feito com reposição hormonal. Deve também ser suspensa imunoterapia nos casos de toxicidade grau 3 com elevado risco de morbilidade ou

mortalidade, nomeadamente pulmonar, hepática, pancreática, oftalmológica e neurológica^{4,22}. Apesar de não ser consensual, as *guidelines* americanas recomendam suspensão permanente de ICI na toxicidade cardíaca grau ≥ 2 ²¹.

Nos restantes casos, a decisão de reintrodução da terapêutica depende da natureza dos irAE, dos objetivos de tratamento e alternativas disponíveis.

O *rechallenge* pode levar à recidiva ou ao desenvolvimento de novas toxicidades²². Assim, poderá ser necessário prolongar corticoterapia numa dose de manutenção até 10 mg/dia de prednisolona ou equivalente^{4,22}. O impacto da corticoterapia na eficácia da imunoterapia tem sido estudado^{24,25}. Parece manter-se o benefício clínico da imunoterapia com a administração concomitante de corticoides, apesar de esta resposta poder ser menor. O impacto será menor se a corticoterapia for iniciada depois da imunoterapia e não o oposto, como é o caso da sua utilização para controlo de irAE.

EXISTE ALGUMA RELAÇÃO ENTRE TOXICIDADE E RESPOSTA À IMUNOTERAPIA?

A relação entre toxicidade e resposta à imunoterapia está melhor documentada no melanoma²². O vitiligo foi associado a melhores *outcomes*, nomeadamente sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência global (SG) em doentes com melanoma avançado tratado com ICI. A dermatite foi reportada em doentes com outros tipos de neoplasia e associada a aumento de SLP e SG.

No CPNPC avançado também se associaram irAE a melhores *outcomes*^{26,27}. Nesta população, verificou-se aumento da SLP quando se desenvolviam quaisquer efeitos adversos imunomediados. Apesar de pouco consensual, já foi documentado aumento da SG nos casos de toxicidade cutânea e endócrina.

A PET/TC pode revelar captação em órgãos relacionada com infiltrados inflamatórios. É possível que, ao permitir a localização de irAE, a captação em PET/TC se torne uma ferramenta

para previsão de resposta à imunoterapia no futuro, algo que tem sido estudado no melanoma e no CPNPC¹³.

EXISTE ALGUMA RELAÇÃO ENTRE PSEUDOPROGRESSÃO E EFEITOS ADVERSOS IMUNOMEDIADOS?

Os padrões de resposta à imunoterapia são diferentes daqueles esperados para quimioterapia ou terapêutica-alvo. A avaliação de resposta pode ser desafiante, em particular a nível pulmonar, dado que a presença de infiltrados ou nódulos *de novo* em TC torácica pode levar à suspeição de progressão de doença, pneumonite associada ao ICI e de pseudoprogredão ou até hiperprogressão.

O conceito de pseudoprogredão e hiperprogressão surgiu associado à utilização da imunoterapia. Na pseudoprogredão existe um agravamento transitório da doença que se manifesta por progressão de lesões conhecidas ou aparecimento de novas lesões antes da doença estabilizar ou regredir. Por outro lado, a hiperprogressão é um evento raro que se caracteriza por um crescimento tumoral dramático não esperado, radiologicamente mensurável e acompanhado por agravamento clínico aquando do início dos ICI²⁸. Os mecanismos da doença hiperprogressiva são ainda desconhecidos e não se sabe se a hiperprogressão reflete uma biologia tumoral inesperada ou se é específica do ICI administrado. Os doentes que apresentam doença hiperprogressiva devem ser tratados de forma semelhante a uma verdadeira progressão de doença com mudança de linha terapêutica.

Ao longo do tempo, revelou-se necessário conseguir quantificar e categorizar estas respostas não convencionais à terapêutica imunológica, tendo assim sido propostos os critérios de resposta imunorrelacionada²⁹. A utilização destes critérios é importante porque a aplicação dos critérios *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST) tradicionais em doentes tratados com ICI podem levar à descontinuação precoce do tratamento. Inclusivamente e de forma mais recente,

surgiram os *immunotherapy response evaluation criteria in solid tumors* (iRECIST) e *immune-modified response evaluation criteria in solid tumors* (imRECIST)³⁰, oferecendo estes últimos a vantagem comparativamente ao RECIST 1.1, de reconhecer benefícios potenciais da imunoterapia em doentes com progressão imagiológica transitória após início de tratamento.

Assim, na prática clínica, doentes sob imunoterapia cujos tumores demonstrem um crescimento inicial devem ser cuidadosamente avaliados para sinais e sintomas de benefício clínico ou progressão, sendo que infelizmente a maior parte dos doentes terá uma verdadeira progressão¹⁸. Contudo, na ausência de progressão sintomática, uma avaliação imagiológica por TC ou PET/TC a curto prazo (quatro a seis semanas) é razoável antes de considerar falência de imunoterapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Naidoo J, Page D, Li B, Connell L, Schindler K, Lacouture M, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*.2015: 2375-91.
2. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbone F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-74.
3. Wang W, Salem J, Cohen J, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;12(4): 1721-28.
4. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr K, Peters S, Larkin S, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(4):120-41.
5. Wolchok J, Neyns B, Linette G. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose ranging study. *Lancet Oncology*. 2010;11:155-64.
6. Hodi F, O'Day S, McDermott D, Weber R, Sosman J, Haanen J, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
7. Zarbo A, Belum V, Sibaud V, Oudard S, Postow M. Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1649-52.
8. Barroso-Sousa R, Barry W, Garrido-Castro A, Hodi F, Min L, Krop I, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173-82.
9. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De B. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3144-54.
10. Weber J, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi F. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013; 119(9):1675-82.

11. Chen X, Zhang X, Hou X, Zhang Y, Zhou T, Liu J, et al. Immune-related pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors in lung cancer: a network meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(2):e001170.
12. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya, Hodi F. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019; 2(12):1607-16.
13. Naidoo J, Wang X, Woo K, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-17.
14. Dubey D, David W, Reynolds K, Chute D, Clement N, Cohen J, et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. *Ann Neurol*. 2020;87(5):659-69.
15. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham C, Brogdon C, Dadu R, 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(1):95.
16. Johnson D, Balko J, Compton M, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-55.
17. Cortazar F, Kibbelaar Z, Glezerman I, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani S, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(2):435-46.
18. Aide N, Hicks R, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy: Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):238-50.
19. Martins F, Sykietis G, Maillard M, Fraga M, Ribi C, Kuntzer T, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):e54-e64.
20. Cukier P, Santini F, Scaranti M, Hoff A. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(12):T331-T347.
21. Brahmet J, Lacchetti C, Schneider B, Atkins M, Wolchok J, Wang Y, et al.; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68.
22. Kennedy L, Salama A. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(2):86-104.
23. Malik S, Myers J, DeRemee R, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154(6):1851-6.
24. Giles A, Hutchinson M, Sonnemann H, Jung J, Fecci P, Ratnam N, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1):51.
25. Parakh S, Park J, Mendis S, Rai R, Xu W, Lo S, et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer*. 2017;116(12):1558-63.
26. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018; 4(3):374-8.
27. Osorio J, Ni A, Haft J, Pollina R, Kasler M, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017; 28(3):583-9.
28. Park H, Kim K, Won S, Yoon S, Chae Y, Tirumani S, et al. Definition, Incidence, and Challenges for Assessment of Hyperprogressive Disease During Cancer Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(3):e211136.
29. Wolchok J, Hoos A, O'Day S, Weber J, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7412-20.
30. Hodi F, Ballinger M, Lyons B, Soria J, Nishino M, Tabernero J, et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol*. 2018;36(9): 850-8.
31. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30:2691-7.

