



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ANNA CAROLINE SAIJO NAGAI

Análise comparativa de imunoterapias de inibição de checkpoint imunológico em pacientes com câncer de pulmão

Trabalho de conclusão de curso apresentada
em forma de artigo ao curso de Biomedicina
do Uniceub sob orientação da professora
Kelly Cristina Rodrigues Simi

Brasília
2020

Imunoterapia de inibição de checkpoint imunológico em pacientes com câncer de pulmão

Anna Caroline Saijo Nagai¹

Kelly Cristina Rodrigues Simi²

RESUMO

A imunoterapia consiste em usar o sistema imunológico do paciente para combater o câncer. O tratamento pode aumentar ou alterar o funcionamento do sistema imunológico para localizar e atacar células cancerígenas. A inibição de checkpoints imunológicos é um tipo de imunoterapia que se utiliza, principalmente, de anticorpos PD1 ou PD-L1 e CTLA-4. Devido a procura de tratamentos seguros e específicos no combate ao câncer, vários estudos são realizados para verificar sua segurança, eficácia e prolongamento de vida para pacientes com câncer de pulmão.

Palavras-chave: Imunoterapia, inibição de checkpoint imunológico, câncer de pulmão, CTLA-4, PD-1, PD-L1.

ABSTRACT

Immunotherapy consists of using the patient's immune system to fight cancer. The treatment can increase or alter the functioning of the immune system to locate and attack cancer cells. The inhibition of immunological checkpoints is a type of immunotherapy that uses mainly antibodies PD1 or PD-L1 and CTLA-4. Due to the search for safe and specific treatments to fight cancer, several studies are carried out to verify its safety, effectiveness and life extension for patients with lung cancer.

Keywords: Imunoterapia, inibição de checkpoint imunológico, câncer de pulmão, CTLA-4, PD-1, PD-L1.

¹ Estudante de graduação do curso de Biomedicina.

² Graduação em Licenciatura Plena em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Mato Grosso, Mestrado em Patologia Molecular e Doutorado em Biologia Molecular pela Universidade de Brasília.

1. Introdução

O câncer é consequência de uma série de ocorrências mutacionais herdadas ou adquiridas que transformam uma célula saudável em cancerígena. Esses eventos mutagênicos causa um desequilíbrio na expressão dos genes, consequentemente compromete funções celulares como a proliferação, apoptose ou diferenciação. Deste modo, no processo da transformação ocorre um expressão anormal de diversas proteínas ou expressão de proteínas anteriormente inativadas, resultando na perda de controle dos processos celulares essenciais (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000). A célula passa a expressar antígenos diferentes se comparados a uma célula saudável (*Tumor Associated Antigens* - TAAS) ou apresenta antígenos específicos do carcinoma (*Tumor Specific Antigens* - TSAs) na sua superfície (COUSSENS; WERB, 2002; BEACHY; KARHADKAR; BERMAN, 2004).

Os produtos oncogênicos e supressores tumorais são uns dos principais antígenos a estimular eficientemente o sistema imune contra as células tumorais. Devido a expressão exacerbada das proteínas que regulam o ciclo celular, como Ras, BCR-ABL, p53 e entre outras, esse ciclo é desregulado (ABBAS; JANEWAY, 2000; CHEN et al., 2007; EYERICH et al., 2009). Essas proteínas são produzidas normalmente pela célula cancerígena, processadas e apresentadas na superfície celular por meio do complexo principal de histocompatibilidade ou MHC, a apresentação do antígeno é feito pelo MHC de classe I presente em todas células nucleadas. As células que reconhecem os antígenos presentes na membrana da célula mutada através do MHC tipo I são os linfócitos T CD8+ tendo como resposta imune a liberação de grânulos citotóxicos. O processo de exposição de antígenos mediante a MHC de classe II começa pela fagocitose da célula do tumor na qual resulta em peptídeos, esse são apresentados aos linfócitos T CD4+, ativando-os. Esses linfócitos atuam produzindo várias citocinas que amplificam a eficiência da fagocitose e expandem os clones de linfócitos B e T CD8+ que reconhecem especificamente antígenos cancerígenos (ABBAS; JANEWAY, 2000; BEACHY; KARHADKAR; BERMAN, 2004).

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, representando cerca de 9,6 milhões de mortes em 2018. Um dos cânceres mais comuns é o câncer de pulmão, sendo a principal causa de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo, sendo responsável por mais de 1,5 milhão de mortes por ano (GLOBOCAN, 2012; WHO, 2018). A taxa de sobrevivência global em cinco anos (Overall Survival [OS]) é de apenas 15% em todas as etapas. Esses resultados também revelam que a invasão e metástase são causas primárias de recorrência e morte em pacientes com câncer de pulmão (ADA, 1999). O

carcinoma pode ser geralmente classificado em dois tipos: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) e aproximadamente 85% dos casos são identificados como o segundo tipo, e engloba adenocarcinoma de pulmão, carcinoma de células escamosas e subtipos histológicos de carcinoma de grandes células (CHEN et al., 2014). Apesar do desenvolvimento das técnicas de diagnóstico clínico, a maioria dos pacientes com CPCNP já são diagnosticados em fase avançada. Para esse tipo de câncer a cirurgia é o tratamento padrão para o estadiamento precoce, em contrapartida para a forma mais avançada, a terapia de primeira linha é a quimioterapia à base de platina. Recentemente, pacientes com mutações específicas podem ser efetivamente tratados inicialmente com agentes moleculares (ZHENG et al., 2013).

O prognóstico para os pacientes com CPCNP ainda não é otimista, apesar dos projetos de quimioterapia e radioterapia estejam progressivamente melhorando e o lançamento de novos agentes moleculares direcionados nunca cessem, a taxa sobrevida de 5 anos dos pacientes ainda não ultrapassa os 15% (ZHENG et al., 2013). Apesar dessa situação, a busca por tratamentos seguros e específicos encontrou uma oportunidade em vários agentes imunoterapêuticos. Vacinas, citocinas e anticorpos monoclonais tornaram-se medicamentos promissores que podem auxiliar a gerar uma resposta imune ativa contra antígenos cancerígenos ou estimular uma resposta imune inespecífica contra vários tumores; Além disso anticorpos externos podem ser usados como um mecanismo para uma breve resposta direcionada (THOMAS; GIACCONE, 2015). O anticorpo monoclonal passou a ser aplicável como parte de uma estratégia muito específica: não como ativador direto do sistema imune contra as células cancerosas, mas como um instrumento para liberar células T a partir de quebras reguladoras negativas e promover a sua citotoxicidade para que possam se ligar a sítios distintos (RIBAS, 2015). Pesquisas revelam que as regulações negativas são feitas pelas proteínas alvo morte programada 1 (PD-1), PD-L1 e a proteína citotóxica associada a linfócitos T-4 (CTLA-4) (AGUIAR et al., 2016).

A glicoproteína CTLA-4 é tradicionalmente considerada como um regulador inibitório para a ativação dos linfócitos T e suas funções efetoras. Essa proteína alvo é expressa na superfície das células T após a sua ativação e sua interação com os ligantes B7 (CD80/CD87), expresso nas células apresentadoras de antígenos (APC), inibe a proliferação celular, a produção de citocinas (IL-2, IFN- γ) e a progressão do ciclo celular (KRUMMEL; ALLISON, 1996; BRUNNER et al., 1999). O CTLA-4 pode exercer a sua função inibitória através de múltiplos mecanismos, incluindo competição com a coestimulação positiva de CD28 pela conexão aos seus ligantes B7 compartilhados, assim como efeitos inibitórios diretos por meio da cauda citoplasmática que se associa a moléculas sinalizadoras

(CARRENO et al., 2000). A PD-1 e seu ligante PD-L1 executa um papel importante na evasão imune do tumor e na formação do microambiente do tumor. O bloqueio da via PD-1/PD-L1 poderia reverter o microambiente tumoral e melhorar as respostas imunes antitumorais endógenas (HE et al., 2015).

No entanto, os carcinomas desenvolvem frequentemente mecanismos de resistência às novas terapias promissoras. Entre os mecanismos conhecidos envolvidos na evasão tumoral das imunoterapias baseadas em células T, as alterações na MHC desempenham um papel impotente. Nesse contexto, as vacinas terapêuticas contra o câncer baseada em epítomos de células T geradas independentemente do transportador associado ao processamento de antígeno (TAP), como peptídeos derivados da sequência líder, correspondem a estratégias promissoras para erradicar tumores com o processamento e apresentação de antígenos prejudicadas (APM) e, deste modo, superar o escape tumoral da imunidade de linfócitos T CD8 (LECLERC et al., 2019).

Nesse contexto o presente trabalho tem como objetivo geral descrever o mecanismo dos inibidores imunes de checkpoint, assim como relatar os resultados de ensaios clínicos usando esses inibidores.

2. Metodologia

O seguinte trabalho estará em um formato de revisão narrativa da literatura, caracterizada por ter uma temática mais aberta, por descrever e debater o desenvolvimento de um conteúdo em específico, sob um enfoque teórico ou contextual (BERNARDO; NOBRE; JATENE, 2004; CORDEIRO et al., 2007).

As bases de dados a serem utilizadas serão PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), além de sites de pesquisa como o Google Acadêmico e EBSCOhost. A pesquisa de artigos científicos será realizada utilizando-se as seguintes palavras chave: “imunoterapia”, “câncer de pulmão”, “inibidores de checkpoints imunológicos”, “PD-1”, “PD-L1” e “CTLA-4”. A pesquisa dos artigos teve início no mês de março, o idioma dos artigos a serem selecionados serão em português e inglês e seus períodos de publicação entre 2010 e 2020. Os artigos científicos com datação antecedentes a esse período foram colocados no trabalho por serem considerados importantes e clássicos para o tema.

3. Desenvolvimento

3.1. Câncer de Pulmão

Internacionalmente, o câncer de pulmão continua sendo a principal causa de morte relacionada ao câncer em homens e mulheres (FITZMAURICE et al., 2015). Uma repartição por nível de desenvolvimento econômico não mostra diferenças nas mortes por câncer nos homens, mas uma taxa mais alta de mortes por câncer de pulmão nas mulheres nos países industrializados, em comparação com os países em desenvolvimento. Entre as mulheres nos países desenvolvidos, as mortes por câncer de pulmão ficam atrás causadas por câncer de mama (TORRE et al., 2015). No Brasil é o segundo câncer mais comum em ambos os sexos, descontando o carcinoma de pele não melanoma. A taxa de sobrevivência em 5 anos é de 18% , similar aos índices globais, que oscilam entre 10 e 20% (INCA, 2020).

Cerca de 80% a 85% estão na categoria de CPCNP. Os principais subtipos desse câncer são adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes. Esses subtipos, que partem de diferentes tipos de células pulmonares, são agrupados como CPCNP, porque seu tratamento e prognóstico geralmente são semelhantes. Alguns outros subtipos de CPCNP, como carcinoma adenoescamoso e carcinoma sarcomatoide, são muito menos comuns. O CPPC corresponde entre 15 e 20%, sendo considerado o tipo mais agressivo e às vezes é chamado de câncer de células de aveia (oat cell cancer) (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

No estadiamento é utilizado o sistema TNM que consiste de critérios lógicos simples, flexíveis a quase todos os tumores sólidos. Os critérios do sistema baseiam-se no tamanho e posição do tumor primário (T), à presença e localização dos linfonodos acometidos (N) e à existência de metástases a distância (M). Cada uma dessas medidas permitem avaliar a extensão anatômica do carcinoma e, com base nisso, relacionar esses dados ao tratamento e à sobrevivência (DENOIX, 1946; AJCC, 1973).

3.2. Terapia convencional

Para casos de CPCNP, a ressecção cirúrgica é um tratamento clássico em estágios iniciais e continua sendo a melhor chance de cura para o tumor. Nos estágios iniciais I e II geralmente são tratados com cirurgia, como foi citado (ou com radioterapia se o paciente não for candidato a cirurgia) com ou sem quimioterapia adjuvante para os estágios IB e II. Nos estágios de carcinomas localmente avançados IIIA e IIIB o tratamento é tipicamente feito com a combinação de quimioterapia e radioterapia, no caso da cirurgia não seja recomendada. Os pacientes no estágio IV possuem câncer metastático são normalmente tratados com quimioterapia que é o atendimento padrão em doenças avançadas nos últimos

30 anos com o objetivo de melhorar a qualidade de vida, diminuir os sintomas e aumentar a sobrevida. Contudo, sob essa gestão, menos de 18% dos os pacientes atingem 5 anos de sobrevida (LARSEN et al., 2011; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018).

A quimioterapia à base de platina é o tratamento padrão de primeira linha para pacientes não selecionados com CPCNP avançado que têm um bom status de desempenho (RECK et al., 2014b). O tratamento é feito com cisplatina ou carboplatina, onde 4 a 6 ciclos são administrados independentemente da histologia do CPCNP (ROSSI; DI MAIO, 2016). Embora tenha sido observado um benefício no tempo da progressão, isso não significou em uma diminuição significativa da mortalidade. Os tratamentos de segunda e terceira linha para doença avançada ou recorrente é a quimioterapia e, mais recentemente, os inibidores da tirosina quinase (TKIs) do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) se houver uma mutação ou amplificação do EGFR. Os pacientes com CPPC são geralmente tratados com quimioterapia e radiação concomitante (se representada como doença limitada) ou quimioterapia sozinha (se representada como doença extensa) (LARSEN et al., 2011).

3.3. Inibidores de checkpoint

A manutenção da homeostase imune é fundamental para a sobrevivência do hospedeiro. As respostas imunes abertas ou descontroladas a patógenos ou auto-antígenos mutados/superexpressos podem causar danos nos tecidos inflamatórios e doenças autoimunes. Para evitar isso, a amplitude e magnitude da resposta imune são reguladas por um equilíbrio entre os sinais co-estimulatórios e inibitórios. Esses sinais são coletivamente referidos como pontos de verificação imunes, necessários para manter a auto-tolerância e proteger o hospedeiro contra danos nos tecidos (PARDOLL, 2012).

As células T ativadas são mediadores primários das funções imunológicas efetoras e, como tal, expressam múltiplos receptores co-inibitórios, como o gene de ativação de linfócito 3 (LAG-3), a PD-1 e a CTLA-4. Foi demonstrado que essas moléculas de ponto de verificação imune modulam as respostas das células T a auto-proteínas, bem como a infecções crônicas e antígenos de tumores (PARDOLL, 2012). Notavelmente, os caminhos utilizados por esses pontos de verificação, as proteínas são únicas e não redundantes (NIRSCHL; DRAKE, 2013). Isso demonstra o importante papel dos pontos de verificação imunes na regulação da homeostase imune e fornece uma justificativa para direcionar vários pontos de verificação imunes para melhorar a imunidade antitumoral (BIO-RAD, 2017).

O desenvolvimento de inibidores do ponto de verificação imune (ICIs) é um marco revolucionário no campo da imuno-oncologia. As células tumorais evitam a imunovigilância e

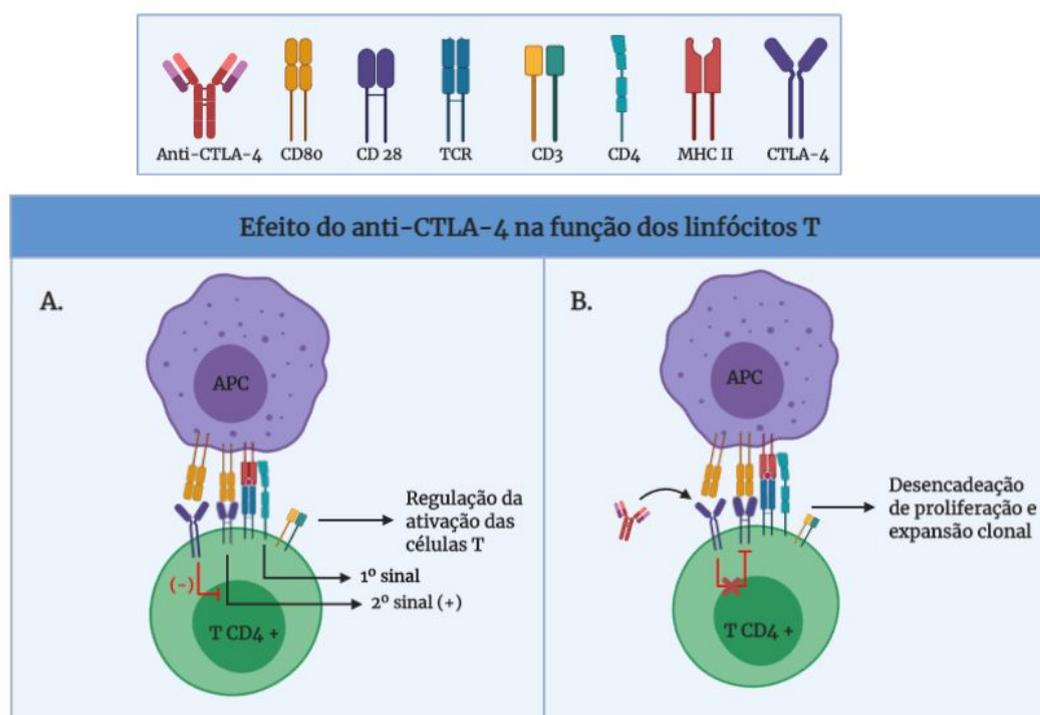
progridem através de diferentes mecanismos, incluindo a ativação de vias de controle imunológico que suprimem as respostas imunológicas antitumorais. Os ICIs revigoram as respostas imunes antitumorais interrompendo a sinalização co-inibidora e promovem a eliminação imunomediada das células tumorais (DARVIN et al., 2018).

3.4. Mecanismo de ação

3.4.1. CTLA-4

Das proteínas de checkpoint imunológico identificadas até o momento, os mecanismos pelos quais o CTLA-4 inibe a função das células T são os mais bem compreendidos. CTLA-4 é uma glicoproteína transmembranar que é um homólogo da proteína co-estimuladora imune CD28. O CTLA-4 desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da tolerância periférica às auto-proteínas, neutralizando a função do CD28 (RUDD; TAYLOR; SCHNEIDER, 2009). Após o envolvimento do receptor de células T (TCR) com o antígeno cognato, o CD28 fornece o segundo sinal para a ativação das células T pela ligação às proteínas CD80 (B7-1) e CD86 (B7-2) nas células apresentadoras de antígenos (APCs). O CTLA-4 liga essas proteínas B7 com afinidade aproximadamente 20 vezes maior e, portanto, pode superar a CD28 pela ligação (KIM et al., 2016).

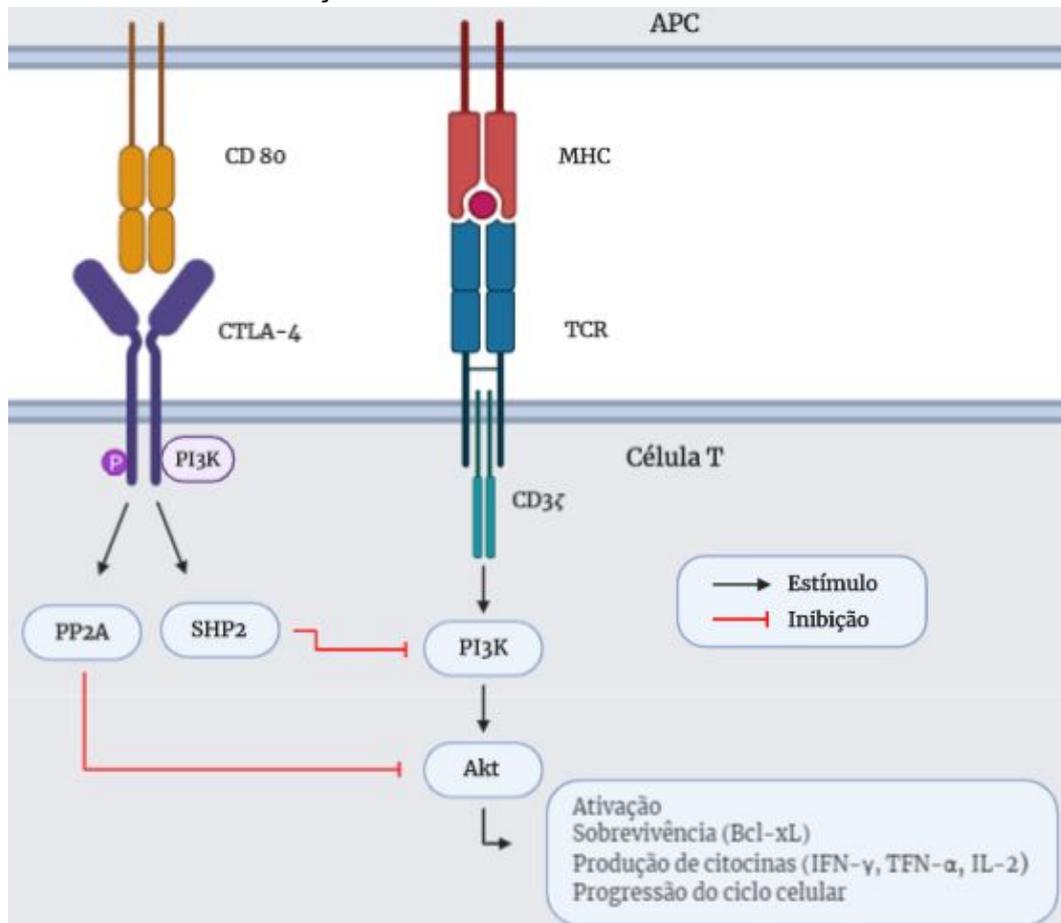
Figura 1: A. Mecanismo de ativação e inibição do linfócito pelo CTLA-4. B. Ação do ICI inibindo a regulação negativa do CTLA-4.



Fonte: Própria do autor.

Para induzir os efeitos inibitórios nos linfócitos T, o CTLA-4 utiliza mecanismos de sinalização e não sinalização. A proteína torna-se fosforilada após a ligação com as proteínas B7 e subconsequentemente se liga a fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) (RUDD; TAYLOR; SCHNEIDER, 2009). Isso leva a ativação das fosfatases SHP2 (também conhecido como PTPN11) e PP2A (MARENGÈRE et al., 1996; CHUANG et al., 2000). A associação do CTLA-4 com SHP2 resulta na desfosforilação da cadeia de CD3 ζ , assim limitando o potencial de sinalização do TCR (PARDOLL, 2012). O recrutamento de PP2A pelo CTLA-4 resulta em menor fosforilação a jusante de Akt, o que diminui a sinalização da ativação das células T iniciado pelo envolvimento do TCR com o antígeno (PARRY et al., 2005). A ativação dessas fosfatases pelo CTLA-4 também neutraliza esses sinais de quinase induzidos pelo TCR e CD28 (PARDOLL, 2012). O CTLA-4 também exerce sua função inibidora através de mecanismos independentes de sinal. O CTLA-4 pode remover ativamente CD80 e CD86 da superfície da APC através do processo de trans endocitose (QURESHI et al., 2011).

Figura 2: Mecanismo de inibição do CTLA-4.



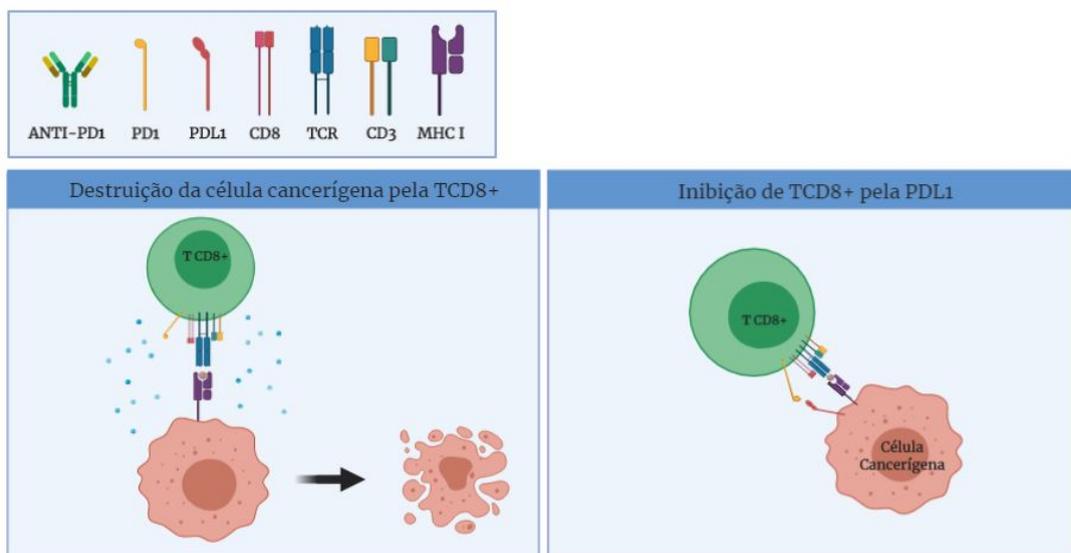
Fonte: Própria do autor.

A inibição do CTLA-4 melhora as respostas imunes que são dependentes das células T CD4 + auxiliares, indicando que seu principal papel fisiológico envolve principalmente esse subconjunto de células T. Além disso, o bloqueio do CTLA-4 leva à inibição da função imunossupressora das células T regulatórias (Tregs), pois essas células expressam constitutivamente essa proteína do ponto de verificação imune (PARDOLL, 2012).

3.4.2. PD1-PDL1

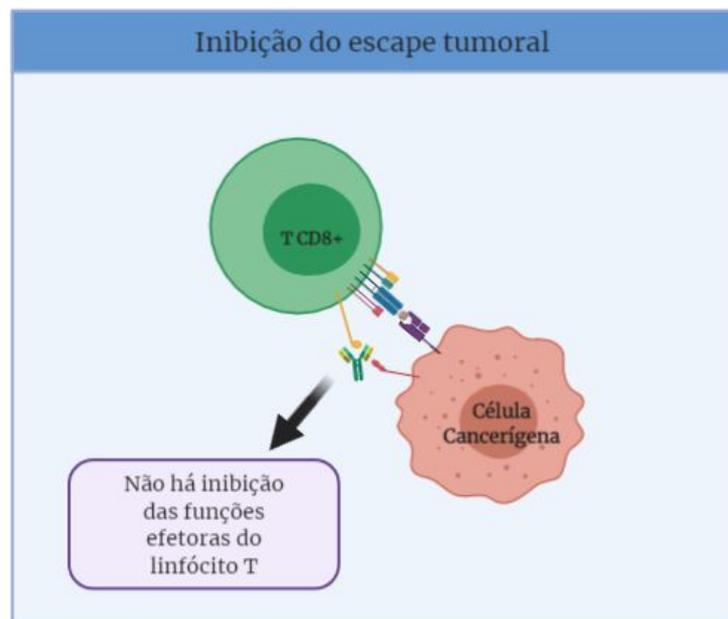
O receptor PD-1 (morte celular programada-1) é expresso em células T/B, NK e células supressoras derivadas da mielóide (MDSC) após a ativação das mesmas. Sua principal função é limitar a atividade das células T nos tecidos periféricos, onde ocorre a fase efetora (em contraste com os anticorpos anti-CTLA-4 que cumprem seu papel na ativação inicial das células T). A indução excessiva de PD-1 no cenário de uma exposição antigênica crônica pode induzir anergia ou exaustão (PARDOLL, 2012; NGUYEN; OHASHI, 2015). Os sinais inflamatórios nos tecidos, principalmente o IFN- γ , induzem a expressão de dois ligantes dessa molécula, PD-L1 e PD-L2 (ligante de morte celular programada 1 e 2, respectivamente), que diminui a atividade das células T, limitando o dano colateral tecidual e manter a auto-tolerância. Numerosos tipos de tumores expressam altos níveis de PD-L1, incluindo CPCNP, sugerindo que a ativação da via PD-1/PD-L1 é um mecanismo comum usado pelos tumores para evitar a vigilância e o crescimento imunológico (KONISHI et al., 2004; ZOU; CHEN, 2008).

Figura 3: Mecanismo de eliminação de células cancerígenas e escape tumoral.



Fonte: Própria do autor.

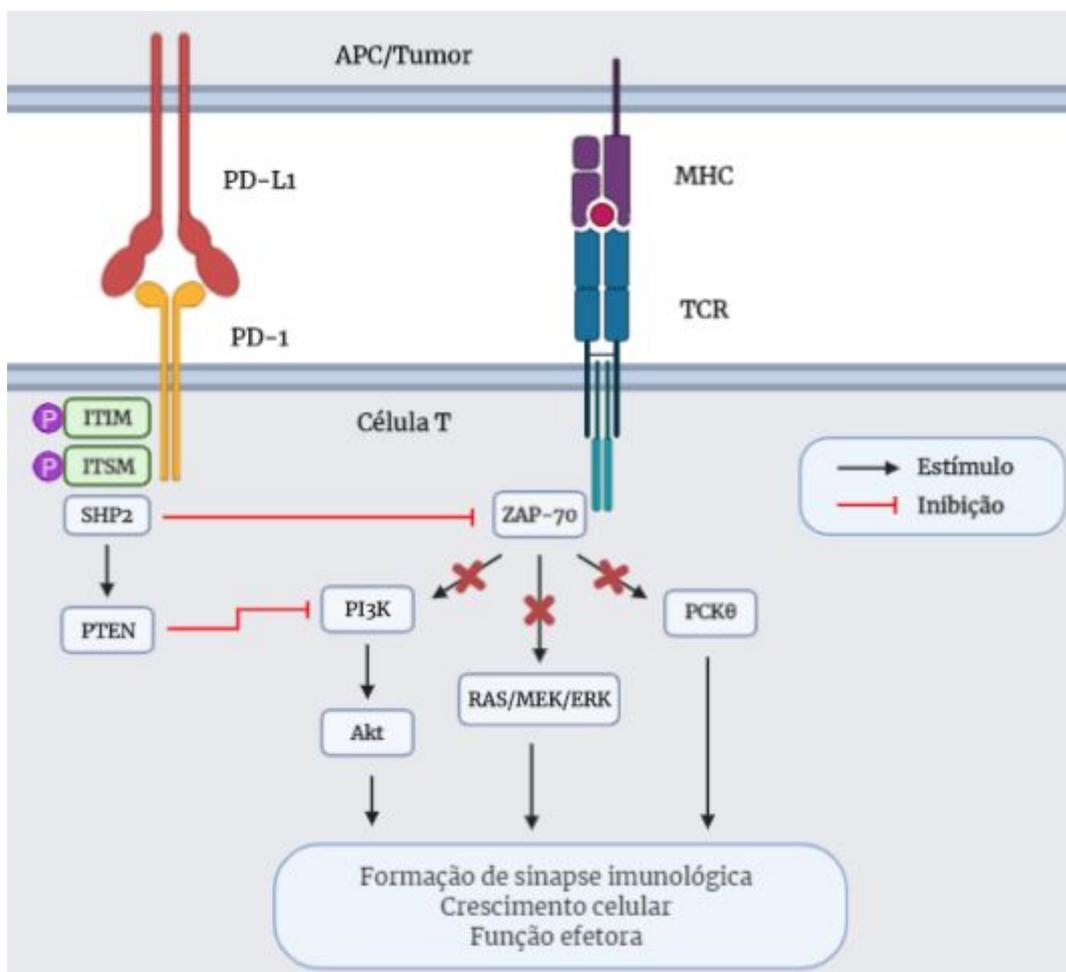
Figura 4: Ação anti-PD1.



Fonte: Própria do autor.

O mecanismo de inibição acontece após a ligação de PD-L1 ou PD-L2, o PD-1 é fosforilado em tirosina ITIM (Y223) e ITSM (Y248), levando ao recrutamento de SHP-2, mas também SHP-1 e regulação negativa da sinalização do TCR através da desfosforilação de intermediários de sinalização, como CD3 ζ , ZAP70 e PKC θ em células T (OKAZAKI et al., 2001; CHEMNITZ et al., 2004; SHEPPARD et al., 2004). A ligação PD-1 inibe duas vias importantes: sinalização PI3K-Akt e Ras-MEK-ERK. Embora PD-1 e CTLA-4 inibam a ativação de Akt, eles têm como alvo diferentes moléculas de sinalização, a PD-1 aumenta a atividade da fosfatase e do homólogo de tensina (PTEN) através da interrupção da fosforilação mediada por caseína quinase 2 (CK2), sugerindo assim um possível meio alternativo de suprimir o eixo PI3K/Akt, já que o PTEN é um inibidor crucial da fosfatase celular de PI3K (PATSOUKIS et al., 2013). Em contraste, o CTLA-4 preserva a atividade PI3K e a expressão de certas moléculas como Bcl-xL e inibe Akt diretamente através da fosfatase PP2A (PARRY et al., 2005). A sinalização PD-1 também suprime o crescimento celular mediado por Ras-MEK-ERK (PATSOUKIS et al., 2012).

Figura 5: Mecanismo de inibição da ligação PD-1 e PD-L1.



Fonte: Própria do autor.

Especificamente, os efeitos da interação PD-1/PD-L1 incluem inibição da proliferação de células T, sobrevivência e funções efetoras (liberação de citocinas e citotoxicidade) e promoção da diferenciação de células T CD4 + em Tregs. O PD-1 é expresso em uma grande proporção de linfócitos infiltrantes de tumores (TILs) que parecem estar "esgotados", inibidos funcionalmente, devido à estimulação crônica do antígeno. Esse estado exausto foi parcialmente reversível pelo bloqueio da via PD-1 em modelos murinos de infecções virais crônicas (PARDOLL, 2012). O bloqueio da sinalização de PD-1 pode restaurar as funções das células T CD8+ e as capacidades citotóxicas do fenótipo esgotado e aumentar a imunidade antitumoral, como demonstrado em estudos pré-clínicos (CHINAI et al., 2015; PAUKEN; WHERRY, 2015).

3.5. Ensaios clínicos

3.5.1. Ipilimumab

Atualmente, o inibidor de CTLA-4 mais estabelecido é o ipilimumab. Este fármaco é um anticorpo monoclonal anti-citotóxico CTLA-4 antígeno linfocitário T IgG1 totalmente humanizado que tem o potencial de bloquear a ligação do CTLA-4 ao seu ligante. Ao bloquear os mecanismos reguladores do regulador de células T CTLA-4, o ipilimumab permite ao sistema imunológico atacar as células tumorais (WEBER, 2007).

O ipilimumab foi o primeiro inibidor de checkpoint aprovado para o tratamento de câncer. Um estudo demonstrou resultados positivos de sobrevida global em pacientes com melanoma irresssecável e metastático ao comparar ipilimumab com ou sem a combinação da vacina peptídica glicoproteína 100 (gp100) contra gp100 isoladamente (HODI et al., 2010). Apesar dos grandes resultados favoráveis no melanoma irresssecável ou metastático, os pacientes com CPCNP que foram submetidos ao tratamento com ipilimumab em monoterapia não obtiveram os mesmos resultados positivos (CORRALES et al., 2018).

A suposição de que a necrose tumoral devido à quimioterapia citotóxica libera antígenos tumorais e pode melhorar a resposta à imunoterapia tem sido a base do raciocínio para combinar quimioterapia de duplete à base de carboplatina mais paclitaxel com ipilimumabe (TOMASINI et al., 2012). As interações entre ipilimumab e quimioterapia citotóxica foram testadas por Weber em pacientes com melanoma sem tratamento em um estudo de fase I. O ipilimumab foi administrado na dose de 10 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas por um período máximo de quatro doses; carboplatina foi administrada na área sob a curva de 6 e paclitaxel a 175 mg/m² a cada 3 semanas. Os pacientes sem toxicidade limitante foram autorizados a receber ipilimumab de manutenção a partir da 24^a semana a cada 12 semanas até limitar a toxicidade ou a progressão da doença. Não foram encontrados achados farmacodinâmicos ou farmacocinéticos relevantes entre os dois braços (WEBER et al., 2013).

Um estudo clínico de fase 2 que combinou ipilimumab mais quimioterapia de duplete à base de carboplatina/paclitaxel foi desenvolvido para pacientes com câncer de pulmão que não receberam quimioterapia em estágio IIIB/IV, cuja doença não era passível de tratamento curativo. A pesquisa clínica foi um estudo de três braços (1:1:1) incluindo 204 pacientes. O braço de controle foi o duplete de carboplatina e paclitaxel por até seis ciclos. Os braços experimentais incluíram ipilimumab na dose de 10 mg/kg administrada concomitantemente com a carboplatina/paclitaxel por quatro ciclos seguidos por duas doses de placebo; ou duas doses de placebo mais carboplatina/paclitaxel seguido de ipilimumab mais a combinação de carboplatina/paclitaxel por quatro ciclos. Pacientes sem toxicidade limitante e/ou sem progressão da doença foram autorizados a receber ipilimumab/placebo além do tratamento

normal a cada 12 semanas como terapia de manutenção. Critérios de resposta relacionados à imunidade e critérios modificados da OMS foram usados para avaliar a resposta. A sobrevida livre de progressão imune relacionada (irPFS) foi o desfecho primário deste estudo; os desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão (Progression-Free Survival [PFS]), OS, melhor taxa de resposta geral, melhor taxa de resposta geral imune-relacionada e segurança (LYNCH et al., 2012).

O objetivo primário, o irPFS, usando os critérios RECIST relacionados ao sistema imunológico, foi alcançado com o ipilimumab faseado mais quimioterapia de duplete, mas não para a combinação simultânea de ipilimumab mais quimioterapia. O PFS usando os critérios modificados da OMS também foi estatisticamente significativo a favor do braço do ipilimumab em fases quando comparado ao braço de controle, mas não para o braço simultâneo de ipilimumab. A OS média foi de 8,3 meses para o braço controle e de 12,2 meses para o braço faseado; nenhuma vantagem na OS foi alcançada no braço ipilimumab concomitante (9,7 meses). A análise de subgrupo mostrou uma tendência de benefício no irPFS e na OS em pacientes tratados no braço faseado que apresentavam histologia escamosa quando comparado com histologia não escamosa. Em relação à toxicidade, os eventos adversos de grau 3 e 4 foram semelhantes nos três braços: 37% no controle, 41% no simultâneo e 39% no faseado. As anormalidades hematológicas foram geralmente semelhantes entre os braços, assim como, os eventos adversos não hematológicos comuns tipicamente associados com paclitaxel e carboplatina. As toxicidades de grau 3-4 relacionadas à imunidade, foram maiores nos braços contendo ipilimumabe (20% nos grupos simultâneos e 15% nos grupos com fases de ipilimumabe) quando comparados ao braço controle (6%). Foram relatadas duas mortes relacionadas ao tratamento, uma delas no grupo controle e a outra no grupo simultâneo. O estudo concluiu que em pacientes previamente não tratados com CPCNP, a combinação de ipilimumab com paclitaxel e carboplatina como um regime em fases, mas não simultaneamente, melhorou significativamente o irPFS e o PFS no critério da OMS. Não houve impacto aparente do ipilimumab nas toxicidades observadas apenas com paclitaxel e carboplatina, e o padrão de eventos adversos imunes foi consistente com os dados dos estudos publicados sobre ipilimumab (LYNCH et al., 2012).

Um estudo de fase III foi recentemente publicado, avaliando a eficácia e segurança do ipilimumabe de primeira linha ou placebo mais paclitaxel e carboplatina no CPCNP escamoso avançado. Pacientes com estágio IV ou CPCNP escamoso recorrente que não foram submetidos a quimioterapia foram designados (1:1) para receber paclitaxel e carboplatina mais ipilimumab 10 mg/kg ou placebo a cada 3 semanas em um esquema de

indução composto por seis ciclos de quimioterapia, com ipilimumab ou placebo dos ciclos 3 a 6, seguidos de manutenção de ipilimumab ou placebo a cada 12 semanas em pacientes com doença ou resposta estável. O desfecho primário foi OS entre todos os pacientes designados aleatoriamente que receberam pelo menos uma dose de terapia cega (população modificada de intenção de tratar [mITT]). Os desfechos secundários foram OS entre todos os pacientes designados aleatoriamente (população com intenção de tratar [ITT]) e PFS na população mITT. Outros pontos finais incluíram taxa de resposta objetiva (ORR), duração da resposta e segurança (GOVINDAN et al., 2017).

A pesquisa não atingiu seu objetivo final, a adição de ipilimumab à quimioterapia como tratamento de primeira linha não resultou em uma melhoria estatisticamente significativa na OS comparada com a quimioterapia isolada (13,4 meses vs 12,4 meses). Esse resultado foi geralmente consistente entre os subgrupos de pacientes predefinidos. Da mesma forma, os pontos finais secundários da eficácia, incluindo a OS em todos os pacientes designados aleatoriamente, PFS e ORR, não diferiram entre os grupos de tratamento. O perfil geral de segurança da quimioterapia com ipilimumab foi consistente com o relatado em estudos anteriores da fase III em melanoma e CPPC (ROBERT et al., 2011; RECK et al., 2016a) e o ensaio de fase II em CPCNP (LYNCH et al., 2012). Não foram identificadas novas preocupações de segurança. Toxicidade imune-relacionadas eram administráveis usando as diretrizes de segurança estabelecidas. No entanto, no braço de quimioterapia mais ipilimumab, em comparação com o de quimioterapia e placebo, houve taxas mais altas de eventos adversos relacionados ao tratamento (TRAEs) de grau 3 a 5 (53% e 36%, respectivamente) e descontinuação como resultado de TRAEs (28% e 7%, respectivamente). Os resultados deste estudo se espelham em um estudo de fase III semelhante (RECK et al., 2016a), no qual a adição de ipilimumab em fases à quimioterapia falhou em melhorar a OS em comparação com quimioterapia sozinha. O estudo concluiu que o ipilimumab em fases em combinação com quimioterapia não melhorou a sobrevida comparado a quimioterapia isoladamente como tratamento de primeira linha de CPCNP escamoso e os regimes de imunoterapia combinada e outros agentes em desenvolvimento oferecem opções de tratamento mais eficazes para essa população de pacientes (GOVINDAN et al., 2017).

3.5.2. Inibidores anti-PD-1

3.5.2.1. Nivolumab

O nivolumab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano, geneticamente modificado, específico para PD-1 humana (WANG et al., 2014).

O isotipo IgG4 foi modificado para evitar citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Um ADCC intacto tem o potencial de esgotar células T ativadas e linfócitos infiltrantes de tumores e diminuir a atividade à medida que PD-1 é expresso em células T efectoras e outras células imunes. O nivolumab liga-se ao PD-1 com alta afinidade e bloqueia suas interações com o PD-L1 e o PD-L2 (SUNDAR et al., 2015).

No estudo CA 209-003, um ensaio clínico de fase 1 que incluiu pacientes com CPCNP, melanoma, câncer de próstata resistente à castração, câncer renal e câncer colorretal, os pacientes foram incluídos para receber nivolumab na dose de 0,1-10 mg/kg a cada 2 semanas até um máximo de 12 doses ou até que uma resposta completa seja alcançada, limitando a toxicidade, a doença progressiva ou a retirada do consentimento para este estudo. A resposta foi avaliada após cada ciclo de tratamento de 8 semanas. Os principais objetivos foram avaliar a segurança e a tolerabilidade. O estudo foi desenvolvido no formato de escalada de dose e expansão de coorte que incluiu 122 pacientes com CPCNP de um total de 296 pacientes que foram incluídos no estudo. Os 85% dos pacientes com CPCNP receberam pelo menos duas linhas de tratamento anteriores, incluindo 34% dos pacientes que receberam um inibidor da tirosina quinase. A dose máxima tolerada para nivolumab não foi atingida. Na coorte de expansão do CPCNP, independentemente do subtipo histológico, os pacientes foram randomizados para nivolumab nas doses de 1, 3 ou 10 mg/kg. Houve 11 mortes (4%) relacionadas a eventos adversos graves, nenhum dos quais secundário ao nivolumab, de acordo com os relatórios dos investigadores. Quatorze pacientes com CPNPC submetidos ao tratamento tiveram uma resposta objetiva, 6% na dose de 1 mg/kg, 32% na dose de 3 mg/kg e 18% na dose de 10 mg/kg. Oito pacientes que alcançaram uma resposta objetiva tiveram uma duração de 24 ou mais semanas. Sete por cento dos pacientes que apresentaram doença estável como melhor resposta não apresentaram progressão da doença por pelo menos 24 semanas. Ao considerar todos os pacientes que participam do estudo, independentemente do tumor primário, 42 amostras foram analisadas quanto ao status PD-L1 não foram encontradas respostas objetivas em 17 pacientes com tumores PD-L1 negativos, enquanto respostas objetivas foram observadas em 36% dos pacientes com tumores PD-L1 positivos (TOPALIAN et al., 2012).

Uma segunda publicação do mesmo estudo de fase I enfocou apenas a coorte CPCNP com resultados atualizados em OS, durabilidade da resposta e segurança a longo prazo publicados em 2015. O número total de pacientes com CPCNP inscritos foi de 129. Os pacientes receberam as doses nivolumab 1, 3, or 10 mg/kg a cada 2 semanas, em ciclos de

8 semanas, por até 96 semanas. Na população pesquisada 42% apresentavam o subtipo escamosa e 57% uma histologia não escamosa, 98% apresentavam status de desempenho de ECOG de 0 a 1 e 54% de todos os pacientes haviam recebido pelo menos três linhas de tratamento anterior antes da primeira dose de nivolumab (GETTINGER et al., 2015).

A OS média de 9,9 meses e as taxas de sobrevida em 1, 2 e 3 anos de 42%, 24% e 18% de todos os pacientes com nivolumab superaram as expectativas de quimioterapias de segunda e terceira linha, levando em consideração as ressalvas do estudo de fase I de avaliação de escalação/expansão. A PFS foi de 2,3 meses para todos os pacientes. Esse efeito parece variar de acordo com a dose, com uma ORR de 24%, OS média de 14,9 meses e a OS em 1, 2 e 3 anos de 56%, 45% e 27%, respectivamente, nas coortes de 3 mg/kg. O receptor PD-1 parece ser um alvo clinicamente relevante no CPCNP, demonstrado aqui por uma ORR de 17%, sem diferença estatística entre os subtipos histológicos, com uma duração média de resposta de 17 meses e uma PFS média de 20,6 meses. A ORR para pacientes que receberam 3 ou mais tratamentos prévios foi de 21% semelhante a ORR para toda a população de pacientes com CPCNP (GETTINGER et al., 2015).

A terapia com nivolumab foi geralmente bem tolerada, com 14% dos pacientes experienciando eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 a 4. Eventos adversos selecionados com etiologias baseadas no sistema imunológico eram geralmente de baixo grau, e aqueles com graus mais altos eram controláveis na maioria dos casos com descontinuação de medicamentos, agentes imunossupressores e/ou reposição hormonal. A dose de nivolumab 3 mg/kg administrada por via intravenosa a cada 2 semanas foi escolhida para esses ensaios de fase III. Dois ensaios clínicos de fase III comparando o docetaxel com o nivolumab em pacientes com CPCNP avançado previamente tratado (GETTINGER et al., 2015). Um estudo envolveu pacientes com histologia não escamoso (BORGHAEI et al., 2015), enquanto o outro registrou pacientes com tipo escamoso (BRAHMER et al., 2015).

Um estudo de fase 2, o CheckMate 063, foi um estudo de braço único de nivolumab na dose de 3 mg/kg, administrado a cada 2 semanas em pacientes com CPCNP escamoso que haviam recebido pelo menos duas linhas de tratamento anteriores para doença metastática ou irrecorrível. Um total de 117 pacientes participou deste estudo. O objetivo primário deste estudo foi avaliar a ORR analisada por um comitê de revisão radiológica independente (RIZVI et al., 2015a).

Os resultados dessa pesquisa corroboram com os dados de um estudo de fase 1 (BRAHMER et al., 2012; GETTINGER et al., 2014). Uma ORR avaliada pelo IRC em 14,5% dos pacientes tratados com nivolumab é uma melhora clinicamente significativa em relação às ORRs relatadas anteriormente (2–8% dos pacientes), (MASSARELLI et al., 2003;

SCARTOZZI et al., 2010; PENROD et al., 2014) dentro do contexto de um estudo de braço único, além disso, as respostas foram duráveis. O tempo médio relatado para resposta foi de 3,3 meses e a duração média da resposta não foi atingida. Os pacientes que alcançaram uma doença estável como a melhor resposta radiológica com duração média de 6 meses foi de 26%. A PFS média foi de 1,9 meses, a PFS em 6 meses foi de 25,9% e a de 1 ano foi de 20%. A OS média foi de 8,2 meses, com OS de 1 ano de 40,8%. Alguns pacientes com expressão negativa de PD-L1 tiveram uma resposta objetiva, sugerindo que o nivolumab possui atividade nesse subgrupo. Embora as respostas objetivas tenham sido numericamente mais altas em pacientes com expressão positiva de PD-L1, a interpretação desses resultados é limitada devido ao pequeno tamanho da amostra e aos amplos intervalos de confiança. O perfil de segurança do nivolumab foi consistente com o estudo de fase 1. Os eventos adversos imunomediados relacionados ao tratamento geralmente eram pouco frequentes e não graves e poderiam ser gerenciados com diretrizes estabelecidas. Neste estudo pneumonite relacionada ao nivolumab foi tão comum quanto no estudo de fase 1 (BRAHMER et al., 2012; GETTINGER et al., 2014). Em contraste com a quimioterapia citotóxica, (SCHUETTE et al., 2013) os efeitos tóxicos hematológicos foram relatados com pouca frequência com nivolumab. Além disso, um terço ou menos dos pacientes no estudo apresentavam fadiga relacionada ao tratamento de baixo grau, diminuição do apetite, náusea, astenia, erupção cutânea ou diarreia (RIZVI et al., 2015a).

O ensaio clínico de fase 3 CheckMate 017 foi um estudo que avaliou pacientes com CPCNP escamoso em estágio IIIB ou IV cuja doença progrediu através da quimioterapia de duplete de primeira linha à base de platina. Este estudo comparou nivolumab 3 mg/kg intravenoso a cada 2 semanas com docetaxel 75 mg/m² intravenoso a cada 3 semanas, com ambos os tratamentos administrados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O desfecho primário foi o OS. Duzentos e sessenta pacientes com status de desempenho de ECOG de 0 a 1 foram randomizados (BRAHMER et al., 2015).

A OS média foi de 9,2 meses para o nivolumab e 6,0 meses para o grupo docetaxel. A sobrevida em 1 ano para nivolumab e docetaxel foi de 42% e 24%, respectivamente. O PFS foi de 2,8 meses para o docetaxel e 3,5 meses para o nivolumab. A ORR confirmada com nivolumab foi mais do que o dobro do docetaxel, 20% e 9% respectivamente. A duração média da resposta foi de 8,4 meses para o docetaxel e não foi alcançada para o nivolumab. A eficácia observada do nivolumab foi semelhante à observada em um estudo de fase 2 de grupo único (CheckMate 063) do nivolumab no contexto da terapia de terceira linha e além do CPCNP de células escamosas (ORR: 15%, OS média: 8,2 meses, sobrevida de 1 ano: 41%) (RIZVI et al., 2015). A expressão de PD-L1 foi avaliada utilizando um ensaio

imuno-histoquímico e dividido em três níveis de positividade para a expressão de PD-L1 foram pré-especificados: 1, 5 e 10%. Os autores concluíram que a expressão de PD-L1 não era prognóstica nem preditiva de benefício para o nivolumab. Todos os graus e toxicidade de grau 3-4 foram muito mais alto para o braço de docetaxel quando comparado ao nivolumab: 87% e 59% em todos os graus e 56% e 8% nos eventos adversos de grau 3-4, respectivamente. Fadiga, diminuição do apetite e diarreia foram os eventos adversos de grau 3-4 mais comuns relatados para o nivolumab. Os eventos adversos imune mediados, incluindo pneumonite, foram pouco frequentes e de baixa gravidade neste estudo e foram tratados com o uso de diretrizes estabelecidas (BRAHMER et al., 2015).

O estudo CheckMate 057, com um estilo semelhante ao CheckMate 017, foi um ensaio clínico de fase 3 que comparou o nivolumab e o docetaxel, mas no CPCNP não escamoso que progrediu durante ou após a quimioterapia de duplete à base de platina. O desfecho primário foi a OS e os desfechos secundários incluíram ORR, PFS e eficácia de acordo com a expressão de PD-L1. Na pesquisa 582 pacientes foram randomizados para receber nivolumab ou docetaxel em um modelo de randomização 1:1 (BORGHAEI et al., 2015).

A OS média, OS em 12 meses e OS em 18 meses foi de 12,2 meses, 51% e 39% para pacientes tratados com nivolumab e 9,4 meses, 39% e 23% para docetaxel, respectivamente. A taxa de resposta foi de 19 e 12% para nivolumab e docetaxel. Apesar da média da PFS ter sido mais alta para docetaxel (4,2 vs. 2,3 meses), a PFS em 1 ano foi de 8% para docetaxel e 19% para nivolumab. O resultado baixo da PSF média do nivolumab é consistente com o que foi observado em um outro estudo (GETTINGER et al., 2015). Os eventos adversos de grau 3-4 foram muito mais altos para o docetaxel (54%) quando comparado ao nivolumab (10%). O perfil de segurança é consistente com o de estudos anteriores e foi favorável em comparação com o docetaxel, com a maioria dos pacientes apresentando eventos adversos de baixa gravidade. Em contraste com os pacientes com CPCNP escamoso tratados no CheckMate 017, a expressão de PD-L1 foi preditivo de resultado para todos os parâmetros. O benefício do nivolumab foi observado na população geral, a magnitude do benefício em todos os pontos finais da eficácia pareceu ser maior entre os pacientes cujos tumores expressaram PD-L1 do que naqueles cujos tumores não expressaram PD-L1. Consistente com os resultados de um estudo de fase 1 de pembrolizumab em pacientes com CPCNP (GARON et al., 2015), houve uma tendência a uma maior taxa de resposta à medida que o nível de expressão de PD-L1 aumentava. Não foram observadas diferenças significativas na OS entre o nivolumab e o docetaxel entre os pacientes cujos tumores não apresentaram expressão PD-L1. Esses dados contrastam com

os resultados em pacientes com CPCNP de células escamosas, nos quais a expressão de PD-L1 não afetou a atividade clínica do nivolumab (BORGHAEI et al., 2015).

Uma atualização na sobrevida em 3 anos para o CheckMate 017 e CheckMate 057 foi apresentada recentemente. A OS em três anos no CheckMate 017 foi de 16% para o nivolumab versus 6% para o docetaxel em pacientes com CPCNP escamoso. A OS em três anos para pacientes com CPCNP não escamoso do CheckMate 057 foi de 18% para o nivolumab e 9% para o docetaxel, respectivamente (FONT et al., 2017).

O nivolumab foi avaliado como tratamento de primeira linha no estudo CheckMate 026. Este estudo de fase 3 randomizou pacientes em estágio IV não tratado ou recorrentes de CPCNP e um nível de expressão tumoral PD-L1 $\geq 1\%$ na proporção de 1:1 para receber nivolumab na dose de 3 mg/kg a cada 2 semanas ou quimioterapia à base de platina a cada 3 semanas por até seis ciclos. Foi permitido o cruzamento do braço da quimioterapia para a do nivolumab. O desfecho primário foi o PFS de revisão central independente entre os pacientes com uma expressão de PD-L1 $\geq 5\%$. Na pesquisa foram incluídos 423 pacientes com um nível de expressão de PD-L1 $\geq 5\%$ (CARBONE et al., 2017).

A PFS média foi de 4,2 meses no braço do nivolumab, contra 5,9 meses com quimioterapia, e a OS média foi de 14,4 meses (nivolumab) e de 13,2 meses quimioterapia. Um total de 128 dos 212 pacientes (60%) no grupo de quimioterapia recebeu nivolumab como terapia subsequente. Os eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3–4 ocorreram em 18% dos pacientes que receberam nivolumab e em 51% dos que receberam quimioterapia. O estudo concluiu que a monoterapia com nivolumab não resultou em maior PFS do que a quimioterapia à base de platina como tratamento de primeira linha para estágio IV ou CPCNP recorrente em uma ampla população de pacientes com um nível de expressão de PD-L1 $\geq 5\%$. A OS com o nivolumab como único-agente foi semelhante à OS com a quimioterapia de duplete à base de platina. O nivolumab apresentou um perfil de segurança favorável em comparação à quimioterapia, e nenhum novo sinal de segurança foi observado. A pesquisa observou que os resultados para KEYNOTE 024 (PFS média e ORR de pembrolizumab e quimioterapia: 10,3 e 6 meses e 45% e 28%, respectivamente) divergem com o estudo CheckMate 026. As hipóteses para os resultados diferentes são que as análises comparando a eficácia do tratamento em pacientes com um nível de expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ não foram pré-especificadas neste estudo e dois grupos apresentaram um desequilíbrio no número de pacientes, dentre outros motivos, embora as razões precisas para os resultados divergentes permaneçam incertas e não pode ser atribuído a um único fator (CARBONE et al., 2017).

3.5.2.2. Pembrolizumab

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal IgG4 kappa isotipo altamente seletivo contra PD-1. Este anticorpo altamente seletivo liga-se a PD-1 e bloqueia o eixo PD-1, PD-L1/PD-L2, superando assim esse principal inibidor de ponto de verificação imune (NAJJAR; KIRKWOOD, 2014).

Pacientes avançados com CPCNP foram designados para várias coortes de expansão como parte do ensaio clínico de fase 1, Keynote 001. Pacientes com status de desempenho de ECOG de 0 a 1, função orgânica adequada, sem histórico de pneumonite ou doenças auto-imunes e sem uso ativo de terapia imunossupressora sistêmica foram considerados participantes deste estudo. Os objetivos principais deste estudo foram avaliar a segurança, o perfil de toxicidade e a atividade do pembrolizumab em pacientes com CPCNP. Após uma alteração, um ponto final co-primário foi adicionado para avaliar a eficácia em pacientes com CPCNP que expressavam altos níveis de PD-L1. Os pacientes foram randomizados para pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas, pembrolizumab 10 mg/kg a cada 3 semanas ou pembrolizumab 10 mg/kg a cada 2 semanas, por via intravenosa em perfusão de 30 minutos (GARON et al., 2015).

Independentemente da dose, horário e histologia, foi encontrada uma ORR semelhante entre os três braços. A ORR foi de 19,4% (18% para pacientes tratados anteriormente e 24,8% para pacientes não tratados) e a doença estável geral foi de 21,8%. A taxa de resposta também foi maior em fumantes atuais ou ex-fumantes (22,5%) em comparação com pacientes nunca fumaram (10,3%). A duração média da resposta foi de 12,5 meses (10,4 meses para pacientes tratados anteriormente e 23,3 meses para pacientes não tratados). A PFS média e OS média foi de 3,7 meses (3 meses para pacientes tratados anteriormente e 6 meses para pacientes não tratados) e 12 meses (9,3 meses para pacientes tratados anteriormente e 16,2 meses para pacientes não tratados anteriores), respectivamente. O pembrolizumab mostrou toxicidade modesta. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento, de grau 3 ou maior, foram observados em menos de 10% dos pacientes, uma proporção menor do que a prevista com a quimioterapia. A pneumonite é um evento adverso mediado pelo sistema imunológico de particular relevância para pacientes com CPCNP. Apesar da presença de condições coexistentes que podem precipitar ou agravar esse processo inflamatório, a incidência geral de pneumonite foi inferior a 4%, com gravidade de grau 3 ou menor na metade dos pacientes. Assim, o pembrolizumab teve um perfil de efeito colateral aceitável e mostrou atividade antitumoral em pacientes com CPCNP avançadas (GARON et al., 2015).

A avaliação das amostras de tumor mostrou que a expressão de PD-L1 1 a 49% estava presente em 37,6% dos pacientes e superior a 50% em 23,2% dos pacientes. A ORR (45,2%) foi maior nos pacientes que superexpressam PD-L1 \geq 50% quando comparados aos pacientes que apresentaram expressão de PD-L1 de 1 a 49% ou menos de 1%. A PFS média para o grupo com alta expressão de PD-L1 foi de 6,3 meses e a OS média não foi alcançada. A expressão de PD-L1 \geq 50% das células tumorais correlacionou-se com a eficácia melhorada do pembrolizumab (GARON et al., 2015).

Atualização recente do Keynote 001 sobre a OS em pacientes com expressão de PD-L1 de 1 a 49% mostrou uma OS média de 8,2 meses em pacientes tratados anteriormente e 19,5 meses em pacientes não tratados. A OS média da expressão de PD-L1 de \geq 50% foi de 15,4 meses em pacientes tratados anteriormente e ainda não alcançada em pacientes não tratados. O pembrolizumab fornece benefício a longo prazo da OS para CPCNP positivo para o tratamento com PD-L1 e previamente tratado com CPCNP. Juntamente com os dados do KEYNOTE-010, esses dados apoiam o PD-L1 como um biomarcador preditivo para pembrolizumab e o benefício do mesmo em pacientes com CPCNP positivo para PD-L1 com um índice de proporção de tumor (TPS) \geq 1% (HUI et al., 2016).

Realizado em 24 países, o Keynote 010 foi um estudo aberto de fase 2-3 que comparou, em pacientes com CPCNP que falharam em pelo menos uma linha prévia de quimioterapia de duplete à base de platina, o pembrolizumab com docetaxel. Todos os pacientes tiveram que ter pelo menos 1% da expressão de PD-L1 em seus tumores avaliados por ensaio imuno-histoquímico e doença mensurável de acordo com o RECIST 1.1. Os pacientes foram randomizados para receber pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas, pembrolizumab 10 mg/kg a cada 3 semanas ou docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas. Os desfechos primários foram OS e PFS na população total e no grupo de pacientes com alta expressão de PD-L1 \geq 50%. Os 991 pacientes com CPCNP receberam pelo menos uma dose de pembrolizumab ou docetaxel (HERBST et al., 2016).

No grupo populacional total, a OS média e a sobrevida em 1 ano foram de 10,4 meses e 43,2%, 12,7 meses e 52,3%, 8,5 meses e 34,6% para os braços de pembrolizumab 2 mg, pembrolizumab 10 mg e docetaxel, respectivamente. O benefício na OS foi maior nos pacientes tratados com pembrolizumab com alta expressão de PD-L1 (\geq 50%). A OS média em pacientes com alta expressão de PD-L1 foi para pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg e docetaxel 14,9 meses, 17,3 meses e 8,2 meses, respectivamente. Na análise de subgrupos, houve um benefício para os pacientes com adenocarcinoma, no entanto, não houve um benefício claro na OS de pacientes com CPCNP escamoso. A PFS

média foi de 3,9 meses com pembrolizumab 2 mg/kg, 4 meses com pembrolizumab 10 mg/kg e 4 meses com docetaxel, sem diferença significativa para os braços do pembrolizumab quando comparada ao docetaxel na população total. No entanto, a PFS foi significativamente maior em pacientes com alta expressão de PD-L1 para ambos os grupos de pembrolizumab. A PFS média foi de 5 meses para pembrolizumab 2 mg/kg, 5,2 meses para pembrolizumab 10 mg/kg e 4,1 meses para docetaxel. A ORR foi significativamente maior em ambos os braços do pembrolizumab do que no docetaxel. Isso foi observado na população total do estudo e em pacientes com expressão de PD-L1 \geq a 50%. As ORRs para a população total e para população de PD-L1 \geq a 50% foram 18% e 30% (2 mg de pembrolizumab), 18% e 29% (10 mg de pembrolizumab), 9% e 8% (docetaxel), respectivamente (HERBST et al., 2016).

Não houve respostas completas em nenhum dos três grupos tratados. A toxicidade foi significativamente menor nos dois braços do pembrolizumab quando comparado ao docetaxel. Os eventos adversos de grau 3–5 e a toxicidade que levaram à descontinuação do tratamento foram relatados da seguinte forma: 13% e 4% para pembrolizumab 2 mg, 16% e 5% para pembrolizumab 10 mg, 35% e 10% para o braço de docetaxel. A toxicidade imune foi semelhante para o pembrolizumab 2 mg (20%) e para o pembrolizumab 10 mg (19%). Os eventos adversos relacionados ao sistema imunológico mais comuns relatados foram hipotireoidismo, hipertireoidismo e pneumonite. Os eventos adversos de grau 3–5 relatados em mais de 1% em ambos braços do pembrolizumab foram pneumonite e reações cutâneas. No final do estudo foi interpretado que o pembrolizumab prolonga a sobrevida global e apresenta um perfil benefício-risco favorável em pacientes com CPCNP avançado, previamente tratados com PD-L1 positivo (HERBST et al., 2016).

Consistente com o KEYNOTE-001 (GARON et al., 2015), a eficácia do pembrolizumab foi maior em pacientes com TPS \geq 50% em relação à população geral. A PFS de pembrolizumab foi superior para pacientes que apresentaram expressão PD-L1 \geq 50% comparado ao grupo docetaxel, mas não na população total. No entanto, a OS com pembrolizumab foi superior à do docetaxel em ambos os estratos de proporções tumorais, sugerindo que a sobrevida livre de progressão pode não capturar adequadamente o verdadeiro benefício do pembrolizumab (HERBST et al., 2016). A falta de um benefício para a PFS, apesar de um benefício significativo da OS, também foi relatada no CheckMate 057 (BORGHAEI et al., 2015).

Relatórios atualizados do Keynote 010 mostraram um resultado estatisticamente maior na OS, PFS e ORR para pacientes que apresentam expressão de PD-L1 \geq 75% quando comparados com subgrupos com menor expressão (expressão de PD-L1 50- 74%,

25 a 49% e 1 a 24%). Não foram relatadas diferenças nesses resultados para o grupo tratado com docetaxel, independentemente do nível de expressão PD-L1 (BAAS et al., 2016).

Outro relato mostrou que o benefício na OS em pacientes tratados com pembrolizumab não foi impulsionado apenas pela expressão de PD-L1 $\geq 50\%$. O relatório confirmou que os pacientes com TPS de 1-49% do Keynote 010, que foram tratados com pembrolizumab, tiveram benefício na OS quando comparados ao docetaxel (9,4 meses em OS média para pembrolizumab dose de 2 mg/kg, OS média de 10,8 meses para a dose de 10 mg/kg de pembrolizumab, versus OS média de 8,6 meses para o braço de docetaxel) (GARON et al., 2016).

O Keynote 024 é um estudo de fase 3 que incluiu 305 pacientes não tratados anteriormente para CPCNP avançado com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ das células tumorais e nenhuma mutação sensibilizante do gene EGFR ou translocação da ALK para receber pembrolizumab (com uma dose fixa de 200 mg a cada 3 semanas) ou quimioterapia à base de platina (escolha do investigador). Foi permitido o cruzamento do grupo quimioterapia para o de pembrolizumab. O desfecho primário, PFS, foi avaliado por meio de uma revisão radiológica central, cega e independente. Os desfechos secundários foram OS, ORR e segurança (RECK et al., 2016b).

A PFS média foi de 10,3 meses no grupo pembrolizumab versus 6,0 meses no grupo quimioterapia. A taxa estimada de OS em 6 meses foi de 80,2% no grupo pembrolizumab contra 72,4% no grupo quimioterapia. A ORR foi maior no grupo pembrolizumab do que no de quimioterapia (44,8% vs. 27,8%), e a duração média da resposta foi mais longa (não alcançada vs. 6,3 meses). Em relação à toxicidade, os eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau foram menos frequentes no braço do pembrolizumab, ocorrendo em 73,4% contra 90,0% dos pacientes em quimioterapia, os eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3, 4 ou 5 estavam presentes em 26,6% no grupo de pembrolizumab e 53,3% na quimioterapia. Os resultados do estudo KEYNOTE-024 mostraram que o pembrolizumab estava associado a maior PFS e OS e menos eventos adversos relacionados ao tratamento do que a quimioterapia combinada à base de platina em pacientes com CPCNP avançado não tratado anteriormente e um TPS PD-L1 $\geq 50\%$ (RECK et al., 2016b).

O ponto de corte de 50% foi estabelecido com base nos dados do estudo KEYNOTE-001, que mostraram uma ORR significativamente aumentada nessa população (GARON et al., 2015). A prevalência de um TPS $\geq 50\%$ na população rastreada do KEYNOTE-024 (30,2%) foi consistente com a prevalência observada no estudo

KEYNOTE-001 entre pacientes anteriormente não tratados (24,9%) e no estudo KEYNOTE-010 entre pacientes tratados anteriormente (28%) (GARON et al., 2015; HERBST et al., 2016).

Uma análise atualizada após 25 meses de acompanhamento foi posteriormente apresentada, mostrando uma OS com pembrolizumab de 30,0 meses versus 14,2 meses com quimioterapia, representando uma redução de 37% no risco de morte. A taxa de OS de 24 meses foi de 51,5% versus 34,5%, favorecendo o braço do pembrolizumab. Aos 12 meses, a taxa de OS foi de 70,3% no braço do pembrolizumab, em comparação com 54,8% no grupo de quimioterapia. A ORR foi de 45,5% com pembrolizumab, em comparação com 29,8% no grupo de quimioterapia. A duração média da resposta não foi alcançada no grupo pembrolizumab em comparação com 7,1 meses no grupo de quimioterapia. Dados os benefícios de OS e PFS observados no KEYNOTE-024, o pembrolizumab permanece o único inibidor de ponto de verificação aprovado no cenário de primeira linha como monoterapia para pacientes com TPS PD-L1 \geq 50%. (ASCO, 2017; RECK et al., 2019).

O estudo Keynote 042 é um ensaio clínico de fase 3 para o CPCNP metastático ou irressecável de primeira linha (histologia escamosa e não escamosa), em pacientes que não são passíveis de tratamento curativo e tiveram uma expressão de PD-L1 de pelo menos 1%. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber 200 mg de pembrolizumab como monoterapia ou quimioterapia (carboplatina mais paclitaxel ou carboplatina mais pemetrexed). Os níveis de PD-L1 foram avaliados pelo TPS. O desfecho primário foi OS com TPS \geq 50%, \geq 20% e \geq 1%. A monoterapia com pembrolizumab melhorou significativamente a OS em todos os subgrupos de expressão de PD-L1 pré-especificados TPS \geq 1% (16,7 meses vs 12,1 meses), \geq 20% (17,7 meses vs 13,0 meses), \geq 50% (20 meses vs. 12,2 meses). A magnitude do benefício da OS foi maior nos pacientes com TPS \geq 50% do que na quimioterapia, mas o benefício da OS não foi observado em pacientes com TPS 1% a 49%. Esses resultados sugerem que pacientes com PD-L1 com TPS \geq 50% estavam impulsionando o benefício da OS, o que é consistente com os resultados do estudo KEYNOTE-024. A PFS média no grupo pembrolizumab e no grupo quimioterápico foi de 7,1 meses e 6,4 meses (\geq 50%), 6,2 meses e 6,6 meses (\geq 20%) e 5,4 meses e 6,5 meses (\geq 1%) (LOPES et al., 2018; MOK et al., 2019). A ausência desse benefício na população de TPS \geq 50% foi inesperada, dado o benefício significativo observado no KEYNOTE-024 (RECK et al., 2016b). Os eventos adversos de grau 3-5 relacionados a medicamentos foram menos frequentes com pembrolizumab (18% vs 41%) (LOPES et al., 2018; MOK et al., 2019).

3.5.3. Inibidores anti-PD-L1

Uma estratégia interessante, semelhante ao bloqueio de PD-1, é a chance de bloquear o PD-L1 usando anticorpos monoclonais que ligam esse ligante. Os anticorpos PD-L1 não impedem que PD-1 interaja com PD-L2 e CD80, o que parece desempenhar um papel no controle da inflamação e proteger o tecido pulmonar normal de danos excessivos quando o sistema imunológico é ativado (PHILIPS; ATKINS, 2015).

Esse mecanismo de ação diferente dos inibidores anti-PD-L1, quando comparado aos inibidores de PD-1, pode levar a uma toxicidade relacionada ao sistema imunológico mais reduzida e, ao bloquear a interação entre PD-L1 e CD80, pode ajudar a suprimir outro controle negativo nas células T que pode maximizar teoricamente a atividade do anticorpo monoclonal (HAILE et al., 2013).

3.5.3.1. Durvalumab (MEDI4736)

Durvalumab é uma IgG1 humana de alta afinidade que bloqueia seletivamente a ligação de PD-L1 a PD-1 e CD80 sem se ligar a PD-L2, diminuindo o risco de toxicidade relacionada ao sistema imunológico devido à inibição de PD-L2 (BRAHMER et al., 2014).

Na fase 1 de escalonamento da dose, a expansão da coorte, o ensaio clínico, a segurança e a eficácia do durvalumab foram avaliadas em pacientes com CPCNP pré-tratados e sem tratamento. Quarenta e três por cento dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau 1-2, no entanto, não foi relatada pneumonite de grau 3-5 e não foram observadas diferenças na toxicidade entre pacientes pré-tratados ou sem tratamento. Resultados preliminares dos 13 primeiros pacientes submetidos a tratamento nas diferentes coortes mostraram 3 respostas parciais e 2 outros pacientes que atingiram o encolhimento do tumor sem resultar em resposta parcial usando os critérios imunes RECIST. A coorte de expansão foi aberta para recrutar pelo menos 300 pacientes. O estudo concluiu que o perfil preliminar de segurança e eficácia clínica durável do durvalumab no CPCNP suporta o desenvolvimento clínico contínuo e o recrutamento contínuo e o desenvolvimento do medicamento no CPCNP como monoterapia e combinação está em andamento (BRAHMER et al., 2014).

Recentemente, foi relatada uma atualização do ensaio clínico de fase 1-2 em que 198 pacientes com CPCNP (116 não escamosos e 82 histológicos escamosos) foram tratados com durvalumab na dose de 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas, até a progressão da doença, inaceitável toxicidade ou após 1 ano de tratamento, o que ocorrer primeiro, com a chance de retirar os pacientes se eles falharem após 12 meses de

tratamento. A ORR foi de 14%, mas foi maior nos pacientes positivos para PD-L1 (23%). Pela histologia, a taxa de resposta foi maior na histologia escamosa do que na não-escamosa (21% e 10%, respectivamente). A duração do intervalo de resposta foi de 0,1 a 35 semanas. Qualquer toxicidade de grau foi relatada em 48% dos pacientes; os eventos adversos relatados mais comuns foram fadiga (14%), diminuição do apetite (9%) e náuseas (8%). Seis por cento dos pacientes tiveram uma toxicidade de grau 3-4 e apenas 2% dos pacientes interromperam o tratamento devido à toxicidade. Do total de pacientes tratados, houve apenas duas pneumonites relatadas. Com um acompanhamento mais maduro, o perfil de segurança do durvalumab no CPCNP é manejável e consistente com relatórios anteriores. As respostas são duráveis, a ORR parece ser mais alta em pacientes com CPCNP escamoso e PD-L1 positivos. Um amplo programa de desenvolvimento de durvalumab sozinho e em combinação com outros tratamentos está em andamento no CPCNP (RIZVI et al., 2015b).

Um relatório recente baseado em uma população sem tratamento prévio mostrou uma ORR de 25% (26% em CPCNP escamoso e 25% em CPCNP não escamoso) e uma taxa de controle da doença de 12 ou mais semanas de 56%. Reações adversas relacionadas aos medicamentos foram relatados em 51% dos pacientes, os mais frequentes foram fadiga (15%), diarreia (12%) e diminuição do apetite (10%). Toxicidade de grau 3 ou superior foi relatada em 9% dos pacientes com 7% de descontinuação do tratamento devido à toxicidade em dois casos de diarreia que levaram a interromper o tratamento. A monoterapia com durvalumab em um perfil de segurança gerenciável, com evidências precoces de benefício clínico em pacientes com CPCNP escamoso sem tratamento prévio ou CPCNP avançado não escamoso (ANTONIA et al., 2016b).

Como monoterapia, o durvalumab mostrou os resultados mais promissores em pacientes estágio III localmente avançados após receber quimiorradioterapia. O estudo de fase 3 PACIFIC designou aleatoriamente pacientes na proporção de 2:1 para receber durvalumab na dose de 10 mg/kg ou placebo a cada 2 semanas por até um ano. Estes tratamentos foram administrados entre 1 e 42 dias após um tratamento definitivo da quimiorradioterapia. Dois desfechos primários foram explorados: PFS e OS. O estudo incluiu 709 pacientes que receberam tratamento, 473 recebendo durvalumab e 236 recebendo placebo (ANTONIA et al., 2017).

O desfecho co-primário da PFS foi alcançado. Entre pacientes com CPCNP irressecável localmente avançado, a PFS média da randomização foi de 16,8 meses com durvalumab e 5,6 meses com placebo. Os dados da OS foram prematuros no momento da análise do estudo, mas o benefício clínico do durvalumab foi evidente pela melhora em

todos os desfechos secundários, como uma ORR maior com durvalumab do que com placebo (28,4% vs. 16,0%). Além disso, as respostas ao durvalumab foram duráveis quando comparadas ao placebo, 72,8% dos pacientes que responderam ao durvalumab apresentaram resposta contínua em 12 e 18 meses, em comparação com 56,1% e 46,8%, respectivamente, que responderam ao placebo (ANTONIA et al., 2017).

O durvalumab também teve um efeito favorável na frequência de novas metástases, incluindo uma menor incidência de novas metástases cerebrais. O perfil de segurança do durvalumab nessa população foi consistente com o de outras imunoterapias e com sua segurança conhecida na forma monoterapia em pacientes com doença mais avançada (estágio IIIB ou IV do CPCNP) (ANTONIA et al., 2016c). As incidências de alguns eventos adversos de qualquer causa, incluindo pneumonite ou pneumonite por radiação, foram aumentadas com durvalumab e placebo neste estudo, o que era esperado após quimiorradioterapia definitiva. Além disso, pneumonite ou pneumonite por radiação em pacientes que receberam o durvalumab foi majoritariamente de baixo grau e a incidência de eventos clinicamente importantes de grau 3 ou 4 foi bem equilibrada entre os grupos (3,4% no grupo do durvalumab e 2,6% no grupo do placebo). Estes dados sugerem que o durvalumab tem efeitos colaterais gerenciáveis após quimiorradioterapia. Esses achados positivos em uma população de pacientes não selecionados, independentemente da expressão basal de PD-L1 nas células tumorais, sugerem que o durvalumab pode ser uma terapia adjuvante eficaz em pacientes com doença em estágio III após tratamento padrão (ANTONIA et al., 2017).

3.5.3.2. Atezolizumab (MPDL3280A)

Outro agente anti-PD-L1 é o atezolizumab, um anticorpo monoclonal IgG1 humano que contém um domínio Fc mutado projetado para evitar a ligação ao receptor Fc e, portanto, qualquer citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) direcionado ao PD-L1 (REICHERT, 2016).

Em um estudo de expansão da fase I, pacientes com CPCNP escamosos e não escamosos foram tratados com atezolizumabe em doses entre 1 e 20 mg/kg. Os eventos adversos grau 3-4 relatados incluíram derrame pericárdico (6%), desidratação (4%), dispnéia (4%) e fadiga (4%). Não ocorreram mortes relacionadas ao tratamento. A ORR relatada pelo RECIST 1.1 foi de 24%. A PFS em 24 semanas foi de 48%. Todos os pacientes que apresentaram resultado positivo para PD-L1 alcançaram resposta objetiva (100%), no entanto, pacientes negativos para PD-L1 alcançaram uma taxa de resposta geral

de 15% com progressão de doença de 58%. O tratamento com MPDL3280A foi bem tolerado, sem mortes relacionadas à pneumonite. A terapia obteve respostas rápidas e duradouras. O status do tumor PD-L1 se correlacionou com a resposta ao MPDL3280A (SPIGEL et al., 2013).

Foi realizado o estudo expandido, que incluiu 85 pacientes com CPCNP com histologia escamosa e não escamosa, em um estudo que incluiu outros tipos de câncer, como melanoma e carcinoma de células renais. Os pacientes com CPNPC foram tratados com atezolizumabe a cada 3 semanas, atingindo uma ORR de 21%. Pacientes fumantes e ex-fumantes tiveram uma taxa de resposta mais alta do que os pacientes que nunca fumaram (42% vs. 10%, respectivamente). Pacientes com expressões mais elevadas dos níveis de PD-L1 obtiveram melhores respostas em comparação com os que não obtiveram. Para todos os pacientes tratados neste estudo, incluindo CPCNP e outros tipos de tumor, foram relatadas toxicidade de grau em 70% dos pacientes. Os eventos adversos mais comuns relatados foram fadiga (24%), diminuição do apetite (11%), náuseas (11%), pirexia (11%), diarreia (10%) e erupção cutânea (10%); as toxicidades grau 3-4 foram relatadas em 39% dos pacientes e incluíram dispnéia (4%), anemia (3,6%), fadiga (3,2%) e hiperglicemia (2,5%) (HERBST et al., 2014).

A combinação de atezolizumab e quimioterapia na primeira linha de tratamento em pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático sem tratamento prévio foram testadas em um estudo de fase 1b. Os pacientes receberam atezolizumab 15 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas mais 4-6 doses de quimioterapia à base de platina seguida de atezolizumabe como terapia de manutenção. Até 13% dos pacientes apresentaram toxicidade grau 3-4, a maioria hematológica e relacionada à quimioterapia. Foi relatada uma morte por candidemia após uma neutropenia prolongada. A ORR geral foi diferente nos grupos de tratamento quimioterápico, mas variou entre 60 e 75%, as respostas foram consideradas como não relacionadas com a expressão de PD-L1. O MPDL3280A mais a quimioterapia de primeira linha padrão foram bem tolerados, sem toxicidade inesperada, mostrando atividade clínica promissora em CPCNP avançado (LIU et al., 2015).

O ensaio clínico de fase 2 BIRCH foi um estudo multicêntrico aberto que avaliou a segurança e a eficácia do atezolizumabe em pacientes com CPNPC em estágio avançado e nenhuma a duas ou mais linhas de quimioterapia anterior. A expressão de PD-L1 foi avaliada centralmente por um ensaio imuno-histoquímico que mede células tumorais (TCs) e células imunes infiltradas em tumores (ICs). Apenas pacientes cujos tumores expressaram PD-L1 no nível mais alto do ensaio (TC 2/3 ou IC 2/3) foram incluídos. Os pacientes incluídos receberam atezolizumab em 1200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas. Os

pacientes avaliados quanto à eficácia compreenderam três coortes: primeira linha, segunda linha e terceira linha ou superior. O desfecho primário foi a ORR. Os desfechos secundários incluíram duração média da resposta, PFS e OS (PETERS et al., 2017).

Os pacientes com CT3/IC3 apresentaram ORR mais altas que os pacientes com CT 2/3 ou IC 2/3 na primeira linha (31% vs. 22%), segunda linha (26% vs. 19%) e terceira linha ou mais tratamento (27% vs. 18%). Entre os respondentes, a duração de resposta média foi de 9,8 meses, não estimada e 11,8 meses para as coortes 1, 2 e 3, respectivamente. Para o subgrupo TC3 ou IC3, os valores médios da duração de resposta foram 10,0 meses, não estimados, e 7,2 meses para as coortes 1, 2 e 3, respectivamente. A duração média do acompanhamento da sobrevida em todos os pacientes tratados foi de 14,6 meses. A OS média foi mais alto na coorte 1 com 20,1 meses em comparação com 15,5 meses e 13,2 meses para as coortes 2 e 3, respectivamente. Em uma análise atualizada da OS, a média continuou a melhorar. A média foi mais alta na coorte 1 para o subgrupo TC3 ou IC3 em 26,9 meses. No geral, 94% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso, dos quais 65% estavam relacionados ao tratamento. Eventos adversos de grau 3 a 4 por todas as causas ocorreram em 42% dos pacientes (12% relacionados ao tratamento), com incidência semelhante entre as coortes. O perfil de eventos adversos para o subgrupo TC3 ou IC3 foi geralmente semelhante ao dos pacientes TC2/3 ou IC2/3.

Os resultados do BIRCH demonstraram eficácia clinicamente significativa e segurança do atezolizumab em todas as linhas de terapia. As análises de subgrupos realizadas por vários níveis de PD-L1 suportam a hipótese de que o tratamento com atezolizumabe resulta em melhora nos desfechos radiográficos (por exemplo, ORR) em pacientes com tumores que têm os níveis mais altos de expressão de PD-L1 (TC3 ou IC3) (BESSE et al., 2015; HORN et al., 2015; FEHRENBACHER et al., 2016). Resultados semelhantes foram observados nos estudos POPLAR e OAK, nos quais os resultados de ORR e PFS média avaliados pelo investigador subestimaram o amplo benefício da OS observado com atezolizumabe versus docetaxel (FEHRENBACHER et al., 2016; RITTMAYER et al., 2017). Nesses estudos, o status de PD-L1 pode enriquecer para eficácia clínica com desfechos radiográficos como ORR, mas pode ter menor importância na OS. Esforços estão em andamento para comparar diferentes ensaios de imuno-histoquímica PD-L1 e para identificar biomarcadores preditivos adicionais em vários desfechos finais de eficácia (PETERS et al., 2017). A eficácia foi observada em tumores escamosos e não escamosos, semelhante aos resultados de POPLAR (FEHRENBACHER et al., 2016) e as respostas ocorreram independentemente do status da mutação EGFR ou KRAS. O atezolizumabe foi bem tolerado em todos os pacientes do BIRCH. O perfil de segurança foi

consistente com os ensaios anteriores em monoterapia com atezolizumab (HORN et al., 2015; SPIGEL et al., 2015; FEHRENBACHER et al., 2016).

O estudo POPLAR foi um estudo de fase 2 que comparou atezolizumabe versus docetaxel em CPCNP localmente avançado ou metastático que progrediu após uma primeira linha de tratamento, independentemente do status PD-L1 avaliado pelo ensaio imuno-histoquímico. Duzentos e oitenta e sete pacientes foram incluídos no estudo para receberem atezolizumab em uma dose fixa de 1200 mg ou docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas. O ponto final primário da pesquisa foi a OS (FEHRENBACHER et al., 2016).

O atezolizumabe mostrou melhora significativa no sobrevida em comparação com o docetaxel em pacientes com CPCNP avançado, previamente tratado, selecionado para expressão de PD-L1. A melhora na OS aumentou com o aumento da expressão de PD-L1, enquanto os pacientes com os níveis mais baixos de expressão de PD-L1 tiveram OS semelhante à do grupo de docetaxel. O atezolizumabe foi bem tolerado com um perfil de segurança consistente com estudos anteriores (HERBST et al., 2014) e não foram identificados novos sinais de segurança. O perfil de segurança era distinto do docetaxel, com taxas mais baixas de descontinuação de medicamentos devido a eventos adversos, eventos adversos de grau 3–4 e eventos adversos comuns à quimioterapia, incluindo náusea, citopenias e neuropatia periférica; a maioria das toxicidades associadas ao atezolizumabe foram de baixo grau. Potenciais eventos adversos imunomediados no grupo atezolizumab foram geralmente gerenciáveis e reversíveis. De acordo com os dados da pesquisa os autores observaram que o atezolizumab fornece benefício de sobrevivência em pacientes tratados anteriormente com CPCNP, e que a expressão de PD-L1 em CTs e ICs é preditiva desse benefício (FEHRENBACHER et al., 2016).

Uma atualização recente do estudo POPLAR mostrou um aumento na separação de curvas com melhora da sobrevida global em favor do atezolizumabe quando comparado ao docetaxel (OS média da população ITT 12,6 meses versus 9,7 meses; OS média do TC3 ou IC3 não alcançada contra 11,1 meses. Em relação à histologia, não houve diferença significativa entre as histologias, com ambos os subtipos histológicos (escamosos e não escamosos) favorecendo o atezolizumabe sobre o docetaxel na OS (SMITH et al., 2016).

O estudo do OAK foi um ensaio internacional de fase 3, aberto, de segunda linha ou superior. Os pacientes incluídos tinham um CPCNP escamoso ou não escamoso em estágio IIIB ou IV que havia recebido um ou dois regimes quimioterápicos anteriores e nenhuma terapia anterior anti-CTLA-4, anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em 1:1 para comerzolizumabe 1200 mg ou docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas. Os desfechos co-primários eram OS na ITT e na população de expressão de

PD-L1 TC 1/2/3 ou IC 1/2/3 ($\geq 1\%$ de PD-L1 em TCs ou ICs). Mil e duzentos e vinte e cinco pacientes foram recrutados, sendo que 425 foram designados aleatoriamente para receber atezolizumab e 425 pacientes foram designados para receber docetaxel (RITTMEYER et al., 2017).

A OS foi significativamente mais longa em pacientes que receberam atezolizumab nas populações de expressão ITT e PD-L1 enquanto no grupo docetaxel houve progresso da doença. Na população ITT, a OS média com atezolizumabe foi de 13,8 meses e o docetaxel teve 9,6 meses. Esses dados clinicamente significativos confirmam os resultados de um estudo de fase 2 (POPLAR) (FEHRENBACHER et al., 2016) e ambos os estudos mostram melhor sobrevida, independentemente da expressão PD-L1 e histologia (escamosa e não escamosa), bem como respostas duráveis aumentadas com atezolizumab no CPCNP. Consistente com o estudo POPLAR, pacientes com tumores que expressam altos níveis de PD-L1 (TC3 ou IC3) obtiveram o maior benefício do atezolizumab (OS média de 20,5 meses vs 8,9 meses). Por outro lado, a proporção de pacientes com TC 0 e IC 0 com resposta objetiva é menor do que a dos pacientes com maior expressão de PD-L1 (TC3 ou IC3 com 31% e 11%; TC0 e IC0 com 8% e 11%), o que é consistente com o relatado para inibidores anti-PD-1 e em estudos anteriores de atezolizumab. A PFS foi semelhante entre grupos de tratamento na população ITT. A PFS média foi de 2,8 meses com atezolizumabe e 4 meses com docetaxel. No geral, o atezolizumabe foi bem tolerado, com um perfil de eventos adversos favorável comparado ao docetaxel, e os eventos adversos observados são os mesmos relatados nos estudos anteriores (FEHRENBACHER et al., 2016). A proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos de grau 3 ou 4, eventos adversos relacionados ao tratamento e aqueles que levaram a descontinuação do tratamento em estudo foi menor com atezolizumabe do que com docetaxel (RITTMEYER et al., 2017).

3.5.3.3. Avelumab

O avelumab (MSB0010718C) é um anticorpo monoclonal anti-PD-L1 IgG1 humano e possui um receptor Fc nativo para o ADCC (HAMANISHI; MANDAI; KONISHI, 2016).

Foi realizado um estudo de expansão do grupo paralelo de fase I, aberto, do avelumab para avaliar a tolerabilidade e a segurança do avelumab em tumores sólidos avançados metastáticos ou locais que incluíram pacientes com CPNPC, nesse estudo incluíam também pacientes com câncer gástrico, ovariano, melanoma e câncer de mama. A avelumab foi administrada em uma dose de 10 mg/kg a cada 2 semanas. Na pesquisa foram

tratados 480 pacientes e 68% deles apresentaram um evento adverso em qualquer grau, as toxicidades mais relatadas foram fadiga (20%), náusea (13%), reação relacionada à infusão (9%), diarreia (7%), calafrios (7%), diminuição do apetite (6%), pirexia (5%), doença semelhante à influenza (5%) e artralgia (5%). Trinta e quatro pacientes foram descontinuados do tratamento devido a eventos adversos, incluindo oito pacientes que apresentaram reações à infusão. Toxicidade relacionada a medicamentos de grau 3 ou superior foi relatada em 12% dos pacientes e as toxicidades mais comuns relatadas foram anemia (5), fadiga (5), aumento de GGT (4), reações à infusão (4), aumento de lipase (4), e diminuição de linfócitos (3). Toxicidade imune-relacionada foi relatada em 11,7% dos pacientes e os mais comuns foram hipotireoidismo (4,0%) e pneumonite (1,5%). O estudo observou que o avelumab demonstrou um perfil de segurança aceitável em uma população altamente pré-tratada em uma variedade de tipos de tumores. O desenvolvimento do avelumab como monoterapia e em combinação está em andamento (KELLY et al., 2015).

Dentro deste estudo, pacientes com CPCNP em estágio IIIB ou IV tratados anteriormente com um duplete à base de platina foram considerados para receber avelumab 10 mg/kg a cada 2 semanas até resposta completa, progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram incluídos 184 pacientes com CPCNP (62% adenocarcinoma, 29% carcinoma escamoso). Correspondem 75% os pacientes que apresentaram pelo menos um evento adverso de qualquer grau. As toxicidades mais comuns relatadas foram fadiga, náusea, reações relacionadas à infusão, calafrios, diminuição do apetite e diarreia. Toxicidade relacionada ao medicamento grau 3-4 estava presente em 12% dos pacientes, incluindo quatro casos de reações à infusão. Foram relatadas três mortes relacionadas a medicamentos (pneumonite por radiação, insuficiência respiratória aguda e progressão da doença). ORR e doença estável foram observadas em 12% e 38% dos pacientes (14,4% da ORR em PD-L1 positivo e 10% em PD-L1 negativo). A PFS média foi de 11,6 semanas (11,7 semanas em PD-L1 positivo e 5,9 semanas em pacientes com PD-L1 negativo). Em pacientes com CPCNP previamente tratado, o avelumab foi administrado com segurança com um perfil de toxicidade semelhante a outros agentes anti-PD-1/anti-PD-L1. Foi observada uma tendência de maior atividade em pacientes com tumores PD-L1 positivo (GULLEY et al., 2015).

Em um estudo de fase 1b, o avelumab foi testado como primeira linha de tratamento em 145 pacientes locais com CPCNP avançado ou metastático (63% adenocarcinoma, 27% escamoso) sem mutações no EGFR ou ALK, independentemente do estado do PD-L1. Os pacientes receberam avelumab 10 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas até progressão, toxicidade inaceitável ou retirada. Todas as toxicidades de grau foram relatadas

em 56% dos pacientes. Os eventos adversos mais comuns foram reações à infusão (16%) e fadiga (14%). Toxicidade de grau 3-4 foram relatadas em 9% dos pacientes. Não foram observadas mortes relacionadas ao tratamento. A taxa de resposta geral avaliada pelo RECIST 1.1 foi relatada em 18,7% dos pacientes (1 resposta completa e 13 respostas parciais); a doença estável foi relatado em 45% dos pacientes. Todas as respostas relatadas foram obtidas em PD-L1 positivo pacientes sem resposta em pacientes com DP-L1 negativos. A PFS média foi de 11,6 semanas para toda a população tratada. O avelumab de agente único mostrou um perfil de segurança aceitável e atividade clínica em pacientes com CPCNP que eram do tipo selvagem de EGFR e ALK negativos, não previamente tratados para doença avançada e não selecionados para a expressão de PD-L1. É sugerida uma tendência de maior ORR nos tumores PD-L1 positivo (VERSCHRAEGEN et al., 2016).

O estudo JAVELIN Lung 200 foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aberto, randomizado com pacientes que tiveram CPCNP de estágio IIIB ou IV ou recorrente e progressão da doença após o tratamento com um duplete contendo platina. Os participantes foram divididos aleatoriamente (1:1) para receber avelumab 10 mg/kg a cada 2 semanas ou docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas. A randomização foi estratificada em expressão de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ das células tumorais) e histologia (escamosa vs não escamosa). O desfecho primário foi a OS. (BARLESI et al., 2018).

Os resultados mostraram que o avelumab não foi associado a uma OS melhorada em comparação com o docetaxel na população positiva para PD-L1 ($\geq 1\%$ de corte) apresentando OS de 11,4 meses (avelumab) e 10 meses (docetaxel), enquanto na OS média da população total de análise foi de 10,5 meses (avelumab) e 9,9 meses (docetaxel). Portanto, o estudo JAVELIN Lung 200 não atingiu seu objetivo primário. No entanto, o avelumab mostrou atividade clínica e segurança aceitável nesses pacientes. Na população PD-L1 positiva, a PFS média foi de 3,4 meses (avelumab) e 4,1 meses (docetaxel) e no conjunto completo de análises, a PFS média foi de 2,8 meses para avelumab e 4,2 meses docetaxel, não foi observado um benefício na PFS. Entretanto, notavelmente, no subgrupo de expressão de PD-L1 alto ($\geq 80\%$ de corte) nesse estudo, o avelumab mostrou atividade clínica (em termos de efeitos na OS, PFS e ORR) independentemente da histologia do CPNPC, sugerindo que a inibição do ponto de verificação tem uma probabilidade aumentada de benefício clínico em ambos os tumores escamosos e não escamosos que são imunologicamente ativos. Nas análises de segurança, o avelumab foi associado a uma menor frequência de eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau e de grau 3 ou eventos adversos piores que o docetaxel. No entanto, consistente com ensaios anteriores de avelumab (CHUNG et al., 2016; DISIS et al., 2016; APOLO et al., 2017;

GULLEY et al., 2017; KELLY et al., 2018), a frequência de reações relacionadas à infusão foi maior no grupo avelumab do que no grupo docetaxel. As reações relacionadas à infusão foram geralmente leves, raramente levaram à descontinuação do tratamento e geralmente ocorreram nas três primeiras infusões. O avelumab foi associado a uma baixa frequência de eventos adversos de grau 3 ou pior relacionados ao tratamento imunológico (BARLESI et al., 2018).

3.5.4. Imunoterapia Combinada

Na última década, houve avanços consideráveis no tratamento de CPCNP metastático ou localmente avançado, particularmente no tratamento de pacientes com progressão no tratamento ou após o tratamento de primeira linha (BESSE et al., 2014; RECK et al., 2014a; NCCN, 2016). Vários agentes desenvolvidos para uso em pacientes sem dependência de oncogene que progridem durante ou após a quimioterapia foram aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e/ou pela Food and Drug Administration (FDA). Em grande parte, elas se enquadram em uma de duas categorias: agentes antiangiogênicos e imunoterapias de inibição de checkpoint imunológico (ALVAREZ et al., 2015; HALL et al., 2015). Inibidores específicos da tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), como gefitinibe, erlotinibe e afatinibe, são usados no tratamento de pacientes com mutações ativadoras de EGFR (BESSE et al., 2014; RECK et al., 2014a).

No entanto, apesar dos avanços, ainda há pacientes que não se beneficiam dessas terapias, e a resistência se desenvolve mesmo naqueles que responderem inicialmente (GARON et al., 2014; RECK et al., 2014b; BORGHAEI et al., 2015; BRAHMER et al., 2015; HERBST et al., 2016). Assim, há uma necessidade de melhorar a OS na maioria dos pacientes tratados anteriormente, mantendo a qualidade de vida e melhorando a tolerabilidade do tratamento. Essa necessidade é particularmente urgente em pacientes que não têm mutações oncogênicas visíveis ou que não respondem ao tratamento direcionado. Evidências emergentes de que os fatores pró-angiogênese têm atividade imunossupressora levaram os pesquisadores a avaliar a combinação potencialmente sinérgica de agentes antiangiogênicos e imunoterapia no tratamento de vários tipos de câncer, incluindo CPCNP avançado (ALVAREZ et al., 2015; OTT; HODI; BUCHBINDER, 2015). Essas investigações são de interesse particular para pacientes que não devem se beneficiar da monoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1, como aqueles com tumores negativos para PD-L1 ou, potencialmente, pacientes refratários à terapia de primeira linha (MANEGOLD et al., 2017).

O CheckMate 012 é um braço múltiplo de fase 1 que avaliou o nivolumab como tratamento de primeira linha em combinação com o ipilimumabe em pacientes com CPNPC. Os pacientes foram divididos aleatoriamente (1:1:1) para receber nivolumab 1 mg/kg a cada 2 semanas mais ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas, nivolumab 3 mg/kg a cada 2 semanas mais ipilimumabe 1 mg/kg a cada 12 semanas ou nivolumab 3 mg/kg a cada 2 semanas mais ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento (HELLMANN et al., 2017).

Os resultados mostram que o nivolumab de primeira linha 3 mg/kg a cada 2 semanas mais ipilimumab 1 mg/kg a cada 12 semanas ou a cada 6 semanas é tolerável, com uma notável melhoria na segurança em comparação com os esquemas anteriores (ANTONIA et al., 2014). Esse esquema de tratamento também mostrou atividade clínica encorajadora, que foi particularmente melhorada em pacientes com expressão de PD-L1 de tumor de 1% ou mais. A ORR foi maior no braço de 12 semanas do que no de 6 semanas (47% vs 36%). A duração média da resposta não foi alcançada em nenhuma das coortes, com acompanhamento médio de 12,8 meses (grupo a cada 12 semanas) e 11,8 meses (grupo a cada 6 semanas). A frequência de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3–4 foi semelhante nas duas coortes, e a taxa de descontinuação devido a eventos adversos relacionados ao tratamento foi semelhante à relatada com a monoterapia com nivolumab (com acompanhamento médio de 14,3 meses) (GETTINGER et al., 2016). Nenhuma morte relacionada ao tratamento ocorreu no momento da análise. Embora eventos adversos selecionados tenham ocorrido em taxas mais altas em comparação à monoterapia, os eventos adversos foram consistentes com os eventos esperados para a monoterapia com nivolumab ou ipilimumab, sugerindo que não ocorram novas toxicidades quando as terapias são combinadas (HELLMANN et al., 2017).

A proporção de pacientes que obtêm uma resposta com a combinação de nivolumab mais ipilimumab no CPCNP avançado não selecionado é pelo menos semelhante a, se não melhorado, em relação à alcançada com quimioterapia padrão à base de platina (cerca de 30%), com um perfil de segurança aprimorado e respostas duráveis. A atividade clínica teve a proporção de pacientes alcançando uma resposta, tendo um aumento maior que 90% em situações de expressão de PD-L1 $\geq 50\%$. Em pacientes com níveis crescentes de expressão de PD-L1, mais desses pacientes alcançaram uma resposta objetiva com nivolumab mais ipilimumab do que na coorte do CheckMate 012 que avaliou a monoterapia com nivolumab de primeira linha. Da mesma forma, em pacientes com níveis de PD-L1 $\geq 1\%$, a PFS média foi prolongada com a combinação, em comparação com a monoterapia com nivolumab. Nos resultados positivos relatados do KEYNOTE-024 (RECK et al., 2016b), seriam necessários

estudos randomizados para examinar se a adição de ipilimumab ao nivolumab de fato aumenta o benefício em comparação com a monoterapia com anti-PD-1 em pacientes PD-L1 $\geq 50\%$, bem como em toda a faixa de níveis de expressão de PD-L1. A proporção de pacientes com menos de 1% de expressão de PD-L1 tumoral respondendo a nivolumab mais ipilimumab foi semelhante à observada com monoterapia com nivolumab, mas outro estudo que combinou tremelimumab com durvalumab relatou uma proporção de resposta de 40% (ANTONIA et al., 2016c), embora notavelmente o tamanho da amostra em ambos os estudos fosse pequeno (HELLMANN et al., 2017).

O CheckMate 568 é um estudo de fase II aberto que avaliou a eficácia e a segurança do nivolumab mais ipilimumab em baixa dose como tratamento de primeira linha do CPCNP avançado/metastático. A pesquisa avaliou a associação de eficácia com a expressão PD-L1 e a carga mutacional do tumor (TMB). Duzentos e oitenta e oito pacientes com CPCNP em estágio IIIB/IV recorrente não tratado anteriormente receberam nivolumab 3 mg/kg a cada 2 semanas mais ipilimumab 1 mg/kg a cada 6 semanas. O desfecho primário foi a ORR em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ e $< 1\%$ no tumor. A eficácia com base no TMB foi um desfecho secundário (READY et al., 2019).

O nivolumab mais o ipilimumab em baixa dose foi eficaz no tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP avançado ou metastático neste estudo de fase II. A ORR foi de 30% em todos os pacientes tratados e as respostas foram duráveis - a duração média da resposta não foi alcançada. Foi observado benefício aprimorado em pacientes com expressão PD-L1 $\geq 1\%$ versus $< 1\%$. Taxas de resposta mais altas e PFS melhorada também foram observadas em pacientes com TMB ≥ 10 mutações por megabase versus TMB < 10 mutações por megabase, independentemente da expressão de PD-L1. Os resultados do CheckMate 568 foram semelhantes aos relatados para a fase I do estudo CheckMate 012 (HELLMANN et al., 2017, 2018a). O tratamento foi tolerável, evidenciado por uma taxa de descontinuação relativamente baixa como resultado de reações adversas ao tratamento, o que é consistente com os achados anteriores para este regime de dosagem (HELLMANN et al., 2017). O estudo mostrou que TMB e PD-L1 estão associados a ORR e PFS aprimorados. Esta análise apoiou TMB ≥ 10 mutações por megabase como ponto de corte clinicamente significativo para resposta e PFS com este regime nesta população de pacientes (READY et al., 2019).

O CheckMate 227 foi um ensaio clínico aberto de fase 3, avaliando a combinação de nivolumab mais ipilimumab versus quimioterapia entre pacientes com uma alta TMB, definida como ≥ 10 mutações por megabase. O estudo designou aleatoriamente pacientes com estágio IV ou CPCNP recorrente e nível de expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ em uma

proporção de 1:1:1 para receber nivolumab mais ipilimumab, nivolumab sozinho ou quimioterapia. Os pacientes que apresentaram um nível de expressão de PD-L1 inferior a 1% foram aleatoriamente designados na proporção de 1:1:1 para receber nivolumab mais ipilimumab, nivolumab mais quimioterapia ou quimioterapia. O estudo tem um desfecho co-primário de avaliar a PFS (HELLMANN et al., 2018b).

Os resultados mostram que o tratamento de primeira linha com nivolumab mais ipilimumab foi associado a maior PFS do que a quimioterapia. O benefício da imunoterapia combinada foi durável, com a PFS em 1 ano de 42,6% com nivolumab mais ipilimumab (13,2% com quimioterapia) e daqueles que responderam ao tratamento 68% obtiveram respostas contínuas em 1 ano (25% com quimioterapia). A PFS média foi de 7,2 meses (nivolumab e ipilimumab) e 5,5 meses (quimioterapia). A ORR foi de 45,3% com nivolumab mais ipilimumab e 26,9% com quimioterapia em pacientes com alta TMB. Entre os pacientes com uma alta TMB foram notados os benefícios da terapia nivolumab mais ipilimumab em ambos grupos com PD-L1 $\geq 1\%$ e PD-L1 $< 1\%$, assim como nas histologias escamosas e não escamosas e o benefício foi consistente na maioria dos outros subgrupos. Embora tenha sido observada maior PFS no nivolumab mais ipilimumab nos pacientes designados aleatoriamente, a elevada TMB ≥ 10 mutações por megabase se mostrou um biomarcador eficaz. O benefício com nivolumab e ipilimumab foi particularmente aumentado em pacientes com alta TMB, enquanto a PFS foi semelhante nos grupos nivolumab mais ipilimumab e quimioterapia entre pacientes com baixa TMB. A taxa de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 foi de 31,2% com nivolumab mais ipilimumab e 36,1% com quimioterapia. Os dados sobre a segurança de nivolumab mais ipilimumab foram consistentes com os dados previamente relatados sobre o tratamento de primeira linha do CPCNP. No ensaio CheckMate 012, o regime de 3 mg/kg de nivolumab a cada 2 semanas mais 1 mg/kg de ipilimumab a cada 6 semanas foi associado a eventos adversos principalmente de baixo grau e foi eficaz (HELLMANN et al., 2017). Essas descobertas foram confirmadas neste estudo, sem novos sinais de segurança observados com a combinação (HELLMANN et al., 2018b).

Outra parte do estudo CheckMate 227 relatou a OS como desfecho primário. Os resultados mostraram uma duração média da OS maior no grupo nivolumab mais ipilimumab do que no grupo de quimioterapia. A duração média da OS foi de 17,1 meses com nivolumab mais ipilimumab e 14,9 meses com quimioterapia. Houve também uma melhor duração média de OS de 1 e 2 anos de 62,6% e 40,0% (nivolumab + ipilimumab) e 56,2% e 32,8% (quimioterapia), respectivamente. A porcentagem de pacientes com eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 na população geral foi de 32,8% com nivolumab

e ipilimumabe e 36,0% com quimioterapia. A segurança de nivolumab mais ipilimumab foi melhorada em pacientes com CPCNP com o uso de uma dose mais baixa e menor frequência de administração de ipilimumab, conforme sugerido no estudo de fase 1 para determinação da dose (HELLMANN et al., 2017). Além disso, a duração da OS foi mais longa com nivolumab mais ipilimumab do que com quimioterapia em todos os pacientes do estudo, incluindo naqueles com um nível de expressão de PD-L1 < 1%, uma população na qual a monoterapia anti-PD-1 foi insuficiente (HELLMANN et al., 2019).

Os biomarcadores para prever um benefício aprimorado para a imunoterapia combinada em relação à quimioterapia permanecem elusivos. O esquema deste estudo foi informado pelos estudos de grupo único de fase 1 e 2 de nivolumab mais ipilimumabe que mostraram ORRs aumentadas em pacientes com tumores que expressam PD-L1 ou uma alta TMB em pacientes com CPCNP (HELLMANN et al., 2017; READY et al., 2019). No entanto, neste grande estudo randomizado, o benefício de sobrevivência com nivolumab mais ipilimumabe sobre a quimioterapia foi basicamente semelhante nos dois subgrupos principais de PD-L1 com base no ponto de corte de 1% das células tumorais. No presente relatório, embora a sobrevida absoluta com nivolumab mais ipilimumabe tenha sido maior em pacientes com uma alta TMB, um benefício relativamente semelhante de nivolumab mais ipilimumab, em comparação com a quimioterapia, foi observado em pacientes, independentemente da TMB (HELLMANN et al., 2019).

O atezolizumab também foi recentemente avaliado em combinação com o bevacizumabe e quimioterapia em pacientes com CPCNP metastático não escamoso previamente não tratado, independentemente da expressão de PD-L1. O estudo IMpower 150 é um estudo internacional de fase III aberto, que randomizou 1202 pacientes na proporção de 1:1:1 em três grupos de tratamento: atezolizumabe mais carboplatina mais paclitaxel (ACP), atezolizumabe mais bevacizumabe mais carboplatina mais paclitaxel (ABCP) ou bevacizumab mais carboplatina mais paclitaxel (BCP), cada um administrado por 4-6 ciclos. Após a quimioterapia de indução, os pacientes continuaram recebendo atezolizumab, bevacizumabe ou ambos até a progressão da doença ou toxicidade intolerável. Os desfechos primários foram PFS na população com intenção de tratar com genótipo do tipo selvagem (sem alterações genômicas de EGFR ou ALK) e entre pacientes na população com alta expressão de uma assinatura de gene de célula T efetiva (população tipo selvagem com alta expressão de Teff), bem como a OS na população de tipo selvagem (SOCINSKI et al., 2018).

Na população tipo selvagem, a PFS média foi significativamente maior no grupo ABCP do que no grupo BCP (8,3 vs. 6,8 meses), os valores correspondentes na população

de tipo selvagem com alta Teff foram 11,3 meses e 6,8 meses. Na análise de subgrupos, também foi observada PFS prolongada, independentemente do status de PD-L1, incluindo aqueles sem expressão de PD-L1 (7,1 meses [ABCP] vs 6,9 meses [BCP]), baixa expressão de PD-L1 (8,3 meses vs 6,6 meses) e baixa expressão do gene Teff (7,3 meses vs 7 meses). A expressão alta do gene Teff conferiu um maior benefício de PFS, no entanto, o grau de benefício foi semelhante ao da alta expressão de PD-L1. Esses achados em pacientes não selecionados com CPNPC metastático são particularmente relevantes porque o uso de inibidores de PD-1 como monoterapia de primeira linha está atualmente limitado a pacientes com alta expressão de PD-L1, e a maioria dos pacientes com CPNPC metastático tem tumores com expressão baixa, negativa ou desconhecida de PD-L1 (GADGEEL et al., 2017). Notavelmente, em uma análise de pacientes com mutações no EGFR ou translocações ALK, a PFS média também foi maior no braço ABCP em comparação ao braço BCP (9,7 vs. 6,1 meses). O benefício observado em pacientes com alterações genéticas de EGFR ou ALK é evidente, uma vez que ensaios clínicos que investigaram o uso de inibidores de PD-L1 ou PD-1 como monoterapia após a falha da terapia com inibidores de tirosina quinase não demonstraram que essas terapias são mais eficaz do que a quimioterapia padrão nesses pacientes (BORGHAEI et al., 2015; HERBST et al., 2016; RITTMAYER et al., 2017). Entre a população de tipo selvagem, a OS foi significativamente maior no braço ABCP em comparação com o braço BCP (19,2 meses vs. 14,7 meses). A ORR foi maior com o ABCP do que com o BCP (63,5% vs. 48,0%) na população tipo selvagem; os resultados foram semelhantes na população tipo selvagem Teff com alto (69,3% vs. 53,5%). Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 ocorreram em 55,7% dos pacientes no grupo ABCP e 47,7% no grupo BCP. O perfil de segurança do braço ABCP foi considerado consistente com os riscos de segurança conhecidos de cada um dos medicamentos (SANDLER et al., 2006; RITTMAYER et al., 2017), incluindo a taxa de eventos hemorrágicos causados pelo bevacizumab; nenhum novo sinal de segurança foi identificado com a combinação (SOCINSKI et al., 2018).

O Keynote 189 é um estudo de fase 3, duplo-cego, que designou 616 pacientes com CPCNP metastático não escamoso sem sensibilização as mutações EGFR ou ALK que não receberam tratamento prévio para doença metastática na proporção de 2:1 para receber pemetrexed e um medicamento à base de platina em combinação com 200 mg de pembrolizumab ou placebo a cada 3 semanas por quatro ciclos, seguido de pembrolizumab ou placebo por até um total de 35 ciclos mais terapia de manutenção com pemetrexed. A passagem para monoterapia com pembrolizumab foi permitida entre os pacientes do grupo de combinação placebo que verificaram a progressão da doença. Os desfechos primários

foram OS e PFS, avaliada por centros centrais independentes e cegos revisão radiológica (GANDHI et al., 2018).

Juntamente com os resultados do KEYNOTE-024 (RECK et al., 2016b; BRAHMER et al., 2017), os dados do KEYNOTE-189 sugerem que a introdução da imunoterapia como tratamento de primeira linha pode ter um efeito favorável a longo prazo nos resultados. A OS média não foi alcançada no grupo de combinação de pembrolizumab e foi de 11,3 meses no grupo de combinação de placebos. A OS em 12 meses foi de 69,2% no grupo de combinação de pembrolizumab versus 49,4% no grupo de combinação de placebo após um acompanhamento médio de 10,5 meses. O benefício da combinação de pembrolizumab foi observado em todos os subgrupos analisados, incluindo aqueles com um TPS de PD-L1 < 1% (taxa de OS de 12 meses, 61,7% vs. 52,2%), de 1 a 49% (taxa de OS de 12 meses, 71,5% vs. 50,9%) e de \geq 50% (taxa de OS de 12 meses, 73,0% vs. 48,1%). A PFS média foi de 8,8 meses no grupo de combinação de pembrolizumab e 4,9 meses no grupo de combinação de placebo. A adição de pembrolizumab não pareceu aumentar a frequência de eventos adversos comumente associados a esquemas de quimioterapia envolvendo pemetrexed e um medicamento à base de platina (GANDHI et al., 2018). Da mesma forma, a incidência da maioria dos eventos adversos mediados pelo sistema imunológico não foi maior com a terapia combinada com pembrolizumab observado anteriormente com a monoterapia com pembrolizumab. A frequência de mortes atribuídas à pneumonite neste estudo foi consistente com a frequência observada anteriormente com a monoterapia com pembrolizumab em pacientes com CPCNP avançado (GARON et al., 2015; HERBST et al., 2016; RECK et al., 2016b).

3.6. Análise Comparativa

O quadro abaixo mostra os resultados dos ensaios clínicos de fase 3 comparando as OS média e PFS média. Os estudos foram divididos de acordo com o uso dos inibidores de checkpoint imunológico como primeira linha de tratamento, segunda linha de tratamento e em combinação.

Quadro 1: Estudos de imunoterapia de fase 3 em CPCNP avançado.

Ensaio	Histologia, expressão de PD-L1	Fármacos	Median OS (meses)	Median PFS (meses)
ICIs no tratamento 1ª linha				
KEYNOTE 024	CPCNP, \geq 50%	Pembrolizumab	30	10,3
		Quimioterapia à base de platina	14,2	6

KEYNOTE 042	CPCNP, $\geq 1\%$	Pembrolizumab	16,7	5,4
		Carboplatina + Paclitaxel ou Carboplatina + Pemetrexed	12,1	6,5
Checkmate 026	CPCNP, $\geq 1\%$	Nivolumab	14,4	4,2
		Quimioterapia à base de platina	13,2	5,9
Terapia combinada				
KEYNOTE 189	Não escamoso	Pembrolizumab + Platina + Pemetrexed	NA	8,8
		Placebo + Platina + Pemetrexed	11,3	4,9
IMpower 150	Não escamoso	Atezolizumab + Carboplatina + Paclitaxel	ND	ND
		Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatina + Paclitaxel	19,2	8,3
		Bevacizumab + Carboplatina + Paclitaxel	14,7	6,8
Checkmate 227	CPCNP, $\geq 1\%$	Nivolumab + Ipilimumab	17,1	7,2
		Quimioterapia	14,9	5,5
ICIs no tratamento 2ª linha				
Checkmate 017	Escamoso	Nivolumab	9,2	3,5
		Docetaxel	6	2,8
Checkmate 057	Não escamoso	Nivolumab	12,2	2,3
		Docetaxel	9,4	4,2
KEYNOTE 010	CPCNP, $\geq 1\%$	Pembrolizumab 2 mg/kg	10,4	3,9
		Pembrolizumab 10 mg/kg	12,7	4
		Docetaxel	8,5	4
OAK	CPCNP	Atezolizumab	13,8	2,8
		Docetaxel	9,6	4
JAVELIN Lung 200	CPCNP, $\geq 1\%$	Avelumab	11,4	3,4
		Docetaxel	10	4,1
PACIFIC	CPCNP	Durvalumab	ND	16,8

		Placebo	ND	5,6
--	--	---------	----	-----

Legenda: CPCNP - Câncer de pulmão de células não pequenas, NA - não alcançado, ND - não disponível, OS - Sobrevida global, PFS - Sobrevida livre de progressão.

3.7 Perspectiva futura

O surgimento da imunoterapia é considerado um marco revolucionário do tratamento sistêmico do câncer. Os primeiros resultados inesperados em pacientes com melanoma foram publicados em 2010, mudando o paradigma de como tratar essa neoplasia. A análise combinada mostrou que um quarto dos pacientes que haviam sido tratados com ipilimumab estão vivos por mais de 3 anos, com um claro platô na curva de sobrevida. Ainda é muito cedo para falar sobre "a cura do câncer", mas parece que a imunoterapia em geral é dada uma chance de abordagem para este cenário. Novos medicamentos estão surgindo e ensaios clínicos procurando testá-los estão em desenvolvimento. Os primeiros relatórios e a aprovação no CPCNP de medicamentos para imunoterapia são relativamente novos; será necessário tempo para avaliar um benefício a longo prazo; no entanto, com as informações atuais, pode-se dizer que deve haver uma mudança no paradigma de como tratar pacientes com CPNPC que não são passíveis de opções curativas (CORRALES et al., 2018).

Além da expressão de PD-L1, outros biomarcadores estão sob investigação. A heterogeneidade do tumor e a densidade mutacional no câncer de pulmão, e também o microambiente do tumor, desempenham um papel na variabilidade de respostas e resultados em pacientes tratados com imunoterapia, independentemente do status da PD-L1. Provavelmente, a expressão PD-L1 é a primeira abordagem para definir um biomarcador que pode prever a resposta, no entanto é insuficiente para entender os vários mecanismos de resistência aos medicamentos e também é preciso entender por que pacientes com PD-L1 negativos podem obter resposta ao tratamento (CORRALES et al., 2018).

A combinação anti-PD-1 ou anti-PD-L1s com drogas anti-CTLA-4 parece ser uma estratégia interessante para melhorar os resultados no CPNPC. Os ensaios clínicos já estão em andamento e os relatórios preliminares são auspiciosos. Outras estratégias em desenvolvimento, relacionadas à imunoterapia no CPCNP, incluem combinação de imunoterapia mais quimioterapia, antiangiogênicos e terapia direcionada por mutação específica (como mutações anti-EGFR ou anti-ALK) (CORRALES et al., 2018). Em relação com a combinação imunoterapia e terapia direcionada, o papel do inibidor de PD-1/PD-L1 no CPCNP dependente de oncogene ainda não está claro, e atualmente os TKIs são as opções de tratamento padrão em pacientes com tumores alterados por EGFR ou ALK. Alguns

estudos tentaram combinar essas terapias, mas os ensaios foram interrompidos prematuramente devido a problemas de toxicidade. Devido à alta incidência de toxicidades de alto grau com a combinação de TKI e imunoterapia, próximas pesquisas devem ser consideradas com cautela (LIM; HONG; KIM, 2020).

Até o momento, as ICIs não são consideradas eficazes em pacientes dependentes de oncogene. Outras estratégias de intervenção estão em andamento para avaliar a combinação de ICIs mais quimioterapia nos ambientes resistentes, bem como a combinação com terapias anti-CD73, com base na lógica pré-clínica (ALLARD et al., 2013). Também tem ocorrido um número crescente de estudos sobre imunoterapias que não usam ICIs, um dos quais é a terapia com receptor da célula T de antígeno quimérico (CAR) (NEWICK et al., 2017). As moléculas CAR são construídas a partir de vários segmentos de proteínas que incluem uma região de ligação ao antígeno e domínios estimuladores, e a terapia com células T CAR é uma das terapias adotadas de células T. Foi sugerido que as células T modificadas com CAR podem ser projetadas para expressar receptores sintéticos que se ligam às células tumorais e as destroem (MILIOTOU; PAPADOPOULOU, 2018).

4. Conclusão

Embora a terapia com ICIs tenha sido incorporada por um curto período de tempo até agora, eles estabeleceram uma nova era no gerenciamento do tratamento de CPCNP avançado. Atualmente os médicos têm uma variedade de tratamentos como inibidores de PD-1/PD-L1 ou CTLA-4 em forma de monoterapia ou combinada e muitos pacientes têm alcançado respostas duradouras. Mais resultados são esperados em breve, quanto as pesquisas em andamento sobre as variadas combinações em diferentes contextos clínicos. Embora seja evidente que os níveis de PD-L1 se correlacionam com a eficácia do tratamento, ao menos até certo ponto, até ao presente não está claro o porquê de se observar respostas em pacientes PD-L1 negativo, enquanto apenas uma fração dos pacientes com altos níveis de PD-L1 responde à imunoterapia. Ainda é necessário melhores biomarcadores para otimizar o benefício da imunoterapia e mais estudos são essenciais para determinar o mecanismo de resistência aos inibidores de verificação imunológica e como superá-la. Em suma, os inibidores modificaram o cenário do tratamento de CPCNP e as conclusões de pesquisas clínicas são muito aguardadas para que se possa aperfeiçoar mais os resultados desses pacientes. O desenvolvimento de novas estratégias de combinação esclarecerá os próximos avanços contra o câncer.

Referências

- ABBAS, A. K.; JANEWAY, C. A. Immunology: improving on nature in the twenty-first century. **Cell**, Cambridge, v. 100, n. 1, p. 129–138, jan. 2000. Doi: 10.1016/s0092-8674(00)81689-x
- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. **Cellular and molecular immunology**. 4. ed. Philadelphia: W.B Saunders, 2000.
- ADA, G. The coming of age of tumour immunotherapy. **Immunology and Cell Biology**, Hoboken, v. 77, n. 2, p. 180–185, abr. 1999. Doi: 10.1046/j.1440-1711.1999.00803.x
- AGUIAR, P. N. et al. A pooled analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer and the role of PD-L1 as a predictive biomarker. **Immunotherapy**, London, v. 8, n. 9, p. 1011–1019, set. 2016. Doi: 10.2217/imt-2016-0032
- ALLARD, B. et al. Targeting CD73 enhances the antitumor activity of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 mAbs. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 19, n. 20, p. 5626–5635, out. 2013. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0545
- ALVAREZ, J. G. B. et al. Advances in immunotherapy for treatment of lung cancer. **Cancer Biology & Medicine**, Tianjin v. 12, n. 3, p. 209–222, set. 2015. Doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0032
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **What Is Lung Cancer? | Types of Lung Cancer**. Atlanta, 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>>. Acesso em: 13 jun. 2020.
- AMERICAN JOINT COMMITTEE FOR CANCER STAGING AND END RESULTS REPORTING (AJCC). **Clinical staging system for carcinoma of the lung**. Philadelphia: Lippincott, 1973.
- ANTONIA, S. et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. **The Lancet. Oncology**, v. 17, n. 3, p. 299–308, mar. 2016a. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00544-6
- ANTONIA, S. J. et al. Safety and Efficacy of First-Line Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) and Ipilimumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York v. 90, n. 5, p. S32–S33, nov. 2014. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.08.207
- ANTONIA, S. J. et al. Safety and clinical activity of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L1 antibody, in treatment-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 34, n. 15, p. 9029–9029, maio 2016b. Doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9029
- ANTONIA, S. J. et al. Phase 1/2 study of the safety and clinical activity of durvalumab in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Annals of Oncology**, London, v. 27, n. 6, p. vi421, out. 2016c. Doi: 10.1093/annonc/mdw383.16
- ANTONIA, S. J. et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 377, n. 20, p. 1919–1929, nov. 2017. Doi: 10.1056/NEJMoa1709937

APOLO, A. B. et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 35, n. 19, p. 2117–2124, jul. 2017. Doi: 10.1200/JCO.2016.71.6795

ASCO. **IASLC 2017: First-Line Pembrolizumab Increases Overall Survival vs Chemotherapy in Metastatic NSCLC With High Levels of PD-L1**. Alexandria, 2017. Disponível em: <<https://www.ascopost.com/News/58166>>. Acesso em: 28 maio. 2020.

BAAS, P. et al. Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1–Positive NSCLC. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 34, n. 15, p. 9015–9015, maio 2016. Doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9015

BARLESI, F. et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. **The Lancet. Oncology**, London, v. 19, n. 11, p. 1468–1479, nov. 2018. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30673-9

BEACHY, P. A.; KARHADKAR, S. S.; BERMAN, D. M. Mending and malignancy. **Nature**, Basingstoke, v. 431, n. 7007, p. 402, set. 2004. Doi: 10.1038/431402a

BERNARDO, W. M.; NOBRE, M. R. C.; JATENE, F. B. A prática clínica baseada em evidências: parte II - buscando as evidências em fontes de informação. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 104–108, jan. 2004. Doi: 10.1590/S0104-42302004000100045

BESSE, B. et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. **Annals of Oncology**, London, v. 25, n. 8, p. 1475–1484, ago. 2014. Doi: 10.1093/annonc/mdu123

BIO-RAD. **Immune Checkpoints Role in Immunity & Cancer (Mini-review)**. Hercules, 2017. Disponível em: <<https://www.bio-rad-antibodies.com/immune-checkpoint-minireview.html>>. Acesso em: 6 jun. 2020.

BORGHAEI, H. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 373, n. 17, p. 1627–1639, out. 2015. Doi: 10.1056/NEJMoa1507643

BRAHMER, J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 373, n. 2, p. 123–135, jul. 2015. Doi: 10.1056/NEJMoa1504627

BRAHMER, J. R. et al. Clinical activity and safety of anti-PD1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 30, n. 15, p. 7509–7509, maio 2012. Doi: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.7509

BRAHMER, J. R. et al. Clinical activity and biomarkers of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with NSCLC. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 32, n. 15, p.

8021–8021, maio 2014. Doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.8021

BRAHMER, J. R. et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ enrolled in KEYNOTE-024. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 35, n. 15, p. 9000–9000, 20 maio 2017. Doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9000

BRUNNER, M. C. et al. CTLA-4-Mediated inhibition of early events of T cell proliferation. **Journal of Immunology**, Bethesda, v. 162, n. 10, p. 5813–5820, maio 1999.

CARBONE, D. P. et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 376, n. 25, p. 2415–2426, jun. 2017. Doi: 10.1056/NEJMoa1613493

CARRENO, B. M. et al. CTLA-4 (CD152) can inhibit T cell activation by two different mechanisms depending on its level of cell surface expression. **Journal of Immunology**, Bethesda, v. 165, n. 3, p. 1352–1356, ago. 2000. Doi: 10.4049/jimmunol.165.3.1352

CHEMNITZ, J. M. et al. SHP-1 and SHP-2 Associate with Immunoreceptor Tyrosine-Based Switch Motif of Programmed Death 1 upon Primary Human T Cell Stimulation, but Only Receptor Ligation Prevents T Cell Activation. **The Journal of Immunology**, Bethesda, v. 173, n. 2, p. 945–954, jul. 2004. Doi: 10.4049/jimmunol.173.2.945

CHEN, R. et al. Inflammation, cancer and chemoresistance: taking advantage of the toll-like receptor signaling pathway. **American Journal of Reproductive Immunology**, Copenhagen, v. 57, n. 2, p. 93–107, fev. 2007. Doi: 10.1111/j.1600-0897.2006.00441.x

CHEN, Z. et al. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. **Nature Reviews. Cancer**, London, v. 14, n. 8, p. 535–546, ago. 2014. Doi: 10.1038/nrc3775

CHINAI, J. M. et al. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway. **Trends in Pharmacological Sciences**, Barking, v. 36, n. 9, p. 587–595, set. 2015. Doi: 10.1016/j.tips.2015.06.005

CHUANG, E. et al. The CD28 and CTLA-4 receptors associate with the serine/threonine phosphatase PP2A. **Immunity**, Cambridge, v. 13, n. 3, p. 313–322, set. 2000. Doi: 10.1016/s1074-7613(00)00031-5

CHUNG, H. C. et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase Ib trial: Analysis of safety and clinical activity. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 34, n. 15, p. 4009–4009, maio 2016. Doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4009

CORDEIRO, A. M. et al. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro v. 34, n. 6, p. 428–431, dez. 2007. Doi: 10.1590/S0100-69912007000600012

CORRALES, L. et al. Immunotherapy in Lung Cancer: A New Age in Cancer Treatment. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, New York, v. 995, p. 65–95, 2018. Doi: 10.1007/978-3-030-02505-2_3

COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, Basingstoke, v. 420, n. 6917, p. 860–867, dez. 2002. Doi: 10.1038/nature01322

DARVIN, P. et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. **Experimental & Molecular Medicine**, New York, v. 50, n. 12, p. 1–11, dez. 2018. Doi: 10.1038/s12276-018-0191-1

DENOIX, P. Enquête Permanente Dans Les Centres Anticancéreux. **Bulletin. Institut National D'hygiene**, Paris, v. 1, p. 12–17, mar. 1946.

DISIS, M. L. et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with recurrent/refractory ovarian cancer from the JAVELIN Solid Tumor phase Ib trial: Safety and clinical activity. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 34, n. 15, p. 5533–5533, maio 2016. Doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5533

EYERICH, S. et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. **The Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 119, n. 12, p. 3573–3585, dez. 2009. Doi: 10.1172/JCI40202

FEHRENBACHER, L. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. **The Lancet**, London, v. 387, n. 10030, p. 1837–1846, mar. 2016. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0

FITZMAURICE, C. et al. The Global Burden of Cancer 2013. **JAMA oncology**, Chicago, v. 1, n. 4, p. 505–527, jul. 2015. Doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0735

FONT, E. F. et al. Three-year follow-up from CheckMate 017/057: Nivolumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Annals of Oncology**, London, v. 28, n. 5, p. v462, set. 2017. Doi: 10.1093/annonc/mdx380.004

GADGEEL, S. et al. Clinical efficacy of atezolizumab (Atezo) in PD-L1 subgroups defined by SP142 and 22C3 IHC assays in 2L+ NSCLC: Results from the randomized OAK study. **Annals of Oncology**, London, v. 28, n. 5, p. v460–v461, set. 2017. Doi: 10.1093/annonc/mdx380.001

GANDHI, L. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 378, n. 22, p. 2078–2092, maio 2018. Doi: 10.1056/NEJMoa1801005

GARON, E. B. et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. **Lancet**, London, v. 384, n. 9944, p. 665–673, ago. 2014. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X

GARON, E. B. et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 372, n. 21, p. 2018–2028, maio 2015. Doi: 10.1056/NEJMoa1501824

GARON, E. B. et al. Pembrolizumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) 1%-49%: Results from KEYNOTE-010. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 34, n. 15, p. 9024–9024, maio 2016. Doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9024

GETTINGER, S. et al. Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 34, n. 25, p. 2980–2987, set. 2016. Doi: 10.1200/JCO.2016.66.9929

GETTINGER, S. N. et al. Long-term Survival, Clinical Activity, and Safety of Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in Patients (Pts) With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York, v. 90, n. 5, p. S34, nov. 2014. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.08.209

GETTINGER, S. N. et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 33, n. 18, p. 2004–2012, jun. 2015. Doi: 10.1200/JCO.2014.58.3708

GLOBOCAN . **Estimated cancer incidence of mortality and prevalence worldwide in 2012**. Lyon. 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acesso em: 12 ago. 2019.

GOVINDAN, R. et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 35, n. 30, p. 3449–3457, out. 2017. Doi: 10.1200/JCO.2016.71.7629

GULLEY, J. L. et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in advanced NSCLC patients: A phase 1b, open-label expansion trial in patients progressing after platinum-based chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 33, n. 15, p. 8034–8034, maio 2015. Doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8034

GULLEY, J. L. et al. Exposure-response and PD-L1 expression analysis of second-line avelumab in patients with advanced NSCLC: Data from the JAVELIN Solid Tumor trial. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 35, n. 15, p. 9086–9086, maio 2017. Doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9086

HAILE, S. T. et al. Soluble CD80 restores T cell activation and overcomes tumor cell programmed death ligand 1-mediated immune suppression. **Journal of Immunology**, Bethesda, v. 191, n. 5, p. 2829–2836, set. 2013. Doi: 10.4049/jimmunol.1202777

HALL, R. D. et al. Angiogenesis inhibition as a therapeutic strategy in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Translational Lung Cancer Research**, Hong Kong, v. 4, n. 5, p. 515–523, out. 2015. Doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.09

HAMANISHI, J.; MANDAI, M.; KONISHI, I. Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer. **International Immunology**, Oxford, v. 28, n. 7, p. 339–348, jul. 2016. Doi: 10.1093/intimm/dxw020

HE, J. et al. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. **Scientific Reports**, London, v. 5, n. 13110, p.

1–9, ago. 2015. Doi: 10.1038/srep13110

HELLMANN, M. D. et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. **The Lancet Oncology**, London, v. 18, n. 1, p. 31–41, jan. 2017. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6

HELLMANN, M. D. et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **Cancer Cell**, Cambridge, v. 33, n. 5, p. 843–852, maio 2018a. Doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.018

HELLMANN, M. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 378, n. 22, p. 2093–2104, maio 2018b. Doi: 10.1056/NEJMoa1801946

HELLMANN, M. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 381, n. 21, p. 2020–2031, nov. 2019. Doi: 10.1056/NEJMoa1910231

HERBST, R. S. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. **Nature**, London, v. 515, n. 7528, p. 563–567, nov. 2014. Doi: 10.1038/nature14011

HERBST, R. S. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. **Lancet**, London, v. 387, n. 10027, p. 1540–1550, abr. 2016. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7

HORN, L. et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers of the engineered antibody MPDL3280A (anti-PDL1) in non-small cell lung cancer (NSCLC): update from a phase Ia study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 33, n. 15, p. 8029–8029, maio 2015. Doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8029

HUI, R. et al. Long-term OS for patients with advanced NSCLC enrolled in the KEYNOTE-001 study of pembrolizumab (pembro). **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 34, n. 15, p. 9026–9026, maio 2016. Doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9026

INCA. **Câncer de pulmão**. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao>>. Acesso em: 13 jun. 2020.

KELLY, K. et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with metastatic or locally advanced solid tumors: assessment of safety and tolerability in a phase I, open-label expansion study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 33, n. 15, p. 3044–3044, maio 2015. Doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3044

KELLY, K. et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. **Cancer**, Hoboken, v. 124, n. 9, p. 2010–2017, maio 2018. Doi: 10.1002/cncr.31293

KIM, E. S. et al. Immune Checkpoint Modulators: An Emerging Antiglioma Armamentarium. **Journal of Immunology Research**, Cairo, v. 2016, p. 4683607, jan. 2016. Doi: 10.1155/2016/4683607

KONISHI, J. et al. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 10, n. 15, p. 5094–5100, ago. 2004. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0428

KRUMMEL, M. F.; ALLISON, J. P. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 183, n. 6, p. 2533–2540, jun. 1996. Doi: 10.1084/jem.183.6.2533

LARSEN, J. E. et al. Targeted therapies for lung cancer: clinical experience and novel agents. **Cancer Journal**, Sudbury, v. 17, n. 6, p. 512–527, dez. 2011. Doi: 10.1097/PPO.0b013e31823e701a

LECLERC, M. et al. Recent Advances in Lung Cancer Immunotherapy: Input of T-Cell Epitopes Associated With Impaired Peptide Processing. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 10, p. 1505, jul. 2019. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01505

LIM, S. M.; HONG, M. H.; KIM, H. R. Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Perspectives. **Immune Network**, Seoul, v. 20, n. 1, p. e10, jan. 2020. Doi: 10.4110/in.2020.20.e10

LIU, S. V. et al. Safety and efficacy of MPDL3280A (anti-PDL1) in combination with platinum-based doublet chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 33, n. 15, p. 8030–8030, maio 2015. Doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8030

LOPES, G. et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 36, n. 18, p. LBA4–LBA4, jun. 2018. Doi: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4

LYNCH, T. J. et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 30, n. 17, p. 2046–2054, jun. 2012. Doi: 10.1200/JCO.2011.38.4032

MANEGOLD, C. et al. The Potential of Combined Immunotherapy and Antiangiogenesis for the Synergistic Treatment of Advanced NSCLC. **Journal of Thoracic Oncology**, New York, v. 12, n. 2, p. 194–207, fev. 2017. Doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.003

MARENGÈRE, L. E. et al. Regulation of T cell receptor signaling by tyrosine phosphatase SYP association with CTLA-4. **Science**, Washington, DC, v. 272, n. 5265, p. 1170–1173, maio 1996. Doi: 10.1126/science.272.5265.1170

MASSARELLI, E. et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. **Lung Cancer**, Limerick, v. 39, n. 1, p. 55–61, jan. 2003. Doi: 10.1016/s0169-5002(02)00308-2

MILIOTOU, A. N.; PAPADOPOULOU, L. C. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, Hilversum, v. 19, n. 1, p. 5–18, 2018. Doi: 10.2174/1389201019666180418095526

MOK, T. S. K. 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**, London, v. 393, n. 10183, p. 1819–1830, abr. 2019. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7

NAJJAR, Y. G.; KIRKWOOD, J. M. Pembrolizumab: Pharmacology and Therapeutics Review. **American Journal of Hematology/Oncology**, Cranbury, v. 10, n. 5, p. 17–19, nov. 2014.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts**. Bethesda, 2018. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>>. Acesso em: 13 jun. 2020.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-small cell lung cancer. Version 4**. Pensilvânia, 2016. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Acesso em: 14 jun. 2020.

NEWICK, K. et al. CAR T Cell Therapy for Solid Tumors. **Annual Review of Medicine**, Palo Alto, v. 68, p. 139–152, jan. 2017. Doi: 10.1146/annurev-med-062315-120245

NGUYEN, L. T.; OHASHI, P. S. Clinical blockade of PD1 and LAG3--potential mechanisms of action. **Nature Reviews. Immunology**, London, v. 15, n. 1, p. 45–56, jan. 2015. Doi: 10.1038/nri3790

NIRSCHL, C. J.; DRAKE, C. G. Molecular pathways: coexpression of immune checkpoint molecules: signaling pathways and implications for cancer immunotherapy. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 19, n. 18, p. 4917–4924, set. 2013. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1972

OKAZAKI, T. et al. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, DC, v. 98, n. 24, p. 13866–13871, nov. 2001. Doi: 10.1073/pnas.231486598

OTT, P. A.; HODI, F. S.; BUCHBINDER, E. I. Inhibition of Immune Checkpoints and Vascular Endothelial Growth Factor as Combination Therapy for Metastatic Melanoma: An Overview of Rationale, Preclinical Evidence, and Initial Clinical Data. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 5, p. 202, set. 2015. Doi: 10.3389/fonc.2015.00202

PARDOLL, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. **Nature Reviews. Cancer**, London, v. 12, n. 4, p. 252–264, mar. 2012. Doi: 10.1038/nrc3239

PARRY, R. V. et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. **Molecular and Cellular Biology**, Washington, DC, v. 25, n. 21, p. 9543–9553, nov. 2005. Doi: 10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005

PATSOUKIS, N. et al. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation. **Science Signaling**, Washington, DC, v. 5, n. 230, p. ra46, jun. 2012. Doi: 10.1126/scisignal.2002796

PATSOUKIS, N. et al. PD-1 Increases PTEN Phosphatase Activity While Decreasing PTEN Protein Stability by Inhibiting Casein Kinase 2. **Molecular and Cellular Biology**, Washington, DC, v. 33, n. 16, p. 3091–3098, ago. 2013. Doi: 10.1128/MCB.00319-13

PAUKEN, K. E.; WHERRY, E. J. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. **Trends in Immunology**, Oxford, v. 36, n. 4, p. 265–276, abr. 2015. Doi: 10.1016/j.it.2015.02.008

PENROD, J. R. et al. Survival of U.S. Medicare patients with advanced non-small cell lung cancer by line of therapy. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 32, n. 15, p. 6582–6582, maio 2014. Doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.6582

PETERS, S. et al. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1–Selected Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 35, n. 24, p. 2781–2789, jun. 2017. Doi: 10.1200/JCO.2016.71.9476

PHILIPS, G. K.; ATKINS, M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. **International Immunology**, Oxford, v. 27, n. 1, p. 39–46, jan. 2015. Doi: 10.1093/intimm/dxu095

QURESHI, O. S. et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. **Science**, Washington, DC, v. 332, n. 6029, p. 600–603, 29 abr. 2011. Doi: 10.1126/science.1202947

READY, N. et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 568): Outcomes by Programmed Death Ligand 1 and Tumor Mutational Burden as Biomarkers. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 37, n. 12, p. 992–1000, fev. 2019. Doi: 10.1200/JCO.18.01042

RECK, M. et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. **The Lancet. Oncology**, London, v. 15, n. 2, p. 143–155, fev. 2014a. Doi: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2

RECK, M. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, London, v. 25, n. 3, p. iii27–39, set. 2014b. Doi: 10.1093/annonc/mdu199

RECK, M. et al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 34, n. 31, p. 3740–3748, nov. 2016a. Doi: 10.1200/JCO.2016.67.6601

RECK, M. et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 375, n. 19, p. 1823–1833,

nov. 2016b. Doi: 10.1056/NEJMoa1606774

RECK, M. 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. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 37, n. 7, p. 537–546, mar. 2019. Doi: 10.1200/JCO.18.00149

REICHERT, J. M. Antibodies to watch in 2016. **mAbs**, Philadelphia, v. 8, n. 2, p. 197–204, 2016. Doi: 10.1080/19420862.2015.1125583

RIBAS, A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 373, n. 16, p. 1490–1492, out. 2015. Doi: 10.1056/NEJMp1510079

RITTMEYER, A. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. **Lancet**, London, v. 389, n. 10066, p. 255–265, jan. 2017. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X

RIZVI, N. A. et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. **The Lancet. Oncology**, London, v. 16, n. 3, p. 257–265, mar. 2015a. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)70054-9

RIZVI, N. A. et al. Safety and clinical activity of MEDI4736, an anti-programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) antibody, in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 33, n. 15, p. 8032–8032, maio 2015b. Doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8032

ROBERT, C. et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n. 26, p. 2517–2526, jun. 2011. Doi: 10.1056/NEJMoa1104621

ROSSI, A.; DI MAIO, M. Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycles. **Expert Review of Anticancer Therapy**, London, v. 16, n. 6, p. 653–660, jun. 2016. Doi: 10.1586/14737140.2016.1170596

RUDD, C. E.; TAYLOR, A.; SCHNEIDER, H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. **Immunological Reviews**, Oxford, v. 229, n. 1, p. 12–26, maio 2009. Doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x

SANDLER, A. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 355, n. 24, p. 2542–2550, dez. 2006. Doi: 10.1056/NEJMoa061884

SCARTOZZI, M. et al. Clinical predictive factors for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving third-line therapy: Selecting the unselectable? **Lung Cancer**, Limerick, v. 68, n. 3, p. 433–437, jun. 2010. Doi: 10.1016/j.lungcan.2009.07.008

SCHUETTE, W. H. W. et al. A randomized phase II study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as first-line therapy for patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. **Clinical Lung Cancer**, New York, v. 14, n. 3, p. 215–223, maio

2013. Doi: 10.1016/j.clcc.2012.10.001

SHEPPARD, K.-A. et al. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKC θ . **FEBS letters**, West Sussex, v. 574, n. 1–3, p. 37–41, set. 2004. Doi: 10.1016/j.febslet.2004.07.083

SMITH, D. A. et al. Updated survival and biomarker analyses of a randomized phase II study of atezolizumab vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 34, n. 15, p. 9028–9028, maio 2016. Doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9028

SOCINSKI, M. A. et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 378, n. 24, p. 2288–2301, jun. 2018. Doi: 10.1056/NEJMoa1716948

SPIGEL, D. R. et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 31, n. 15, p. 8008–8008, maio 2013. Doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.8008

SPIGEL, D. R. et al. Clinical activity and safety from a phase II study (FIR) of MPDL3280A (anti-PDL1) in PD-L1–selected patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 33, n. 15, p. 8028–8028, maio 2015. Doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8028

SUNDAR, R. et al. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, London, v. 7, n. 2, p. 85–96, mar. 2015. Doi: 10.1177/1758834014567470

THOMAS, A.; GIACCONE, G. Why has active immunotherapy not worked in lung cancer? **Annals of Oncology**, London, v. 26, n. 11, p. 2213–2220, nov. 2015. Doi: 10.1093/annonc/mdv323

TOMASINI, P. et al. Ipilimumab: its potential in non-small cell lung cancer. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, London v. 4, n. 2, p. 43–50, mar. 2012. Doi: 10.1177/1758834011431718

TOPALIAN, S. L. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 366, n. 26, p. 2443–2454, jun. 2012. Doi: 10.1056/NEJMoa1200690

TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 65, n. 2, p. 87–108, mar. 2015. Doi: 10.3322/caac.21262

VERSCHRAEGEN, C. F. et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) as a first-line treatment for patients with advanced NSCLC from the JAVELIN Solid Tumor phase 1b trial: Safety, clinical activity, and PD-L1 expression. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 34, n. 15, p. 9036–9036, maio 2016. Doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9036

WANG, C. et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. **Cancer Immunology Research**, Philadelphia,

v. 2, n. 9, p. 846–856, set. 2014. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0040

WEBER, J. Review: anti-CTLA-4 antibody ipilimumab: case studies of clinical response and immune-related adverse events. **The Oncologist**, Dayton, v. 12, n. 7, p. 864–872, jul. 2007. Doi: 10.1634/theoncologist.12-7-864

WEBER, J. et al. Randomized phase I pharmacokinetic study of ipilimumab with or without one of two different chemotherapy regimens in patients with untreated advanced melanoma. **Cancer Immunity**, New York, v. 13, p. 7, maio 2013.

WHO. **Cancer**. Switzerland. 2018. Disponível em:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer#>. Acesso em: 05 out. 2019.

ZHENG, Y.-W. et al. Current adoptive immunotherapy in non-small cell lung cancer and potential influence of therapy outcome. **Cancer Investigation**, Abingdon, v. 31, n. 3, p. 197–205, mar. 2013. Doi: 10.3109/07357907.2013.775294

ZOU, W.; CHEN, L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. **Nature Reviews. Immunology**, London, v. 8, n. 6, p. 467–477, jun. 2008. Doi: 10.1038/nri2326