

**Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC**  
**Curso de Medicina**  
**Trabalho de Conclusão de Curso**

**PD-1/PD-L1 como alvo de imunoterapia no câncer de pulmão de não pequenas células**

Gama-DF  
2021



(61) 3035-3900



[www.uniceplac.edu.br](http://www.uniceplac.edu.br)



Área Especial para Indústria  
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,  
Setor Leste, Gama, Brasília, DF  
CEP 72.445-020

**ALICE CRISTINA CASTRO DA SILVA**

**TÁBATA DE OLIVEIRA SILVA**

**PD-1/PD-L1 como alvo de imunoterapia no câncer de pulmão de não pequenas células**

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Dra. Luíza Cesca Piva

Coorientadora: Profa. Dra. Myrna Barbosa Gomes

Gama-DF  
2021



(61) 3035-3900



[www.uniceplac.edu.br](http://www.uniceplac.edu.br)



Área Especial para Indústria  
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,  
Setor Leste, Gama, Brasília, DF  
CEP 72.445-020

S586p

Silva, Alice Cristina Castro da.  
PD-1/PD-L1 como alvo de imunoterapia no câncer de pulmão de não pequenas células / Alice Cristina Castro da Silva, Tábata de Oliveira Silva. – 2021.

53 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC, Curso de Medicina, Gama-DF, 2021.

Orientação: Profa. Dra. Luíza Cesca Piva.

1. PD-1. 2. PD-L1. 3. Câncer de pulmão de não pequenas células. I. Silva, Tábata de Oliveira. II. Título.

CDU: 6



(61) 3035-3900



[www.uniceplac.edu.br](http://www.uniceplac.edu.br)



Área Especial para Indústria  
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,  
Setor Leste, Gama, Brasília, DF  
CEP 72.445-020

**ALICE CRISTINA CASTRO DA SILVA**

**TÁBATA DE OLIVEIRA SILVA**

**PD-1/PD-L1 como alvo de imunoterapia no câncer de pulmão de não pequenas células**

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Dra. Luíza Cesca Piva  
Coorientadora: Profa. Dra. Myrna Barbosa Gomes

Gama, 10 de junho de 2021.

**Banca Examinadora**

---

Profa. Dra. Luíza Cesca Piva  
Orientadora

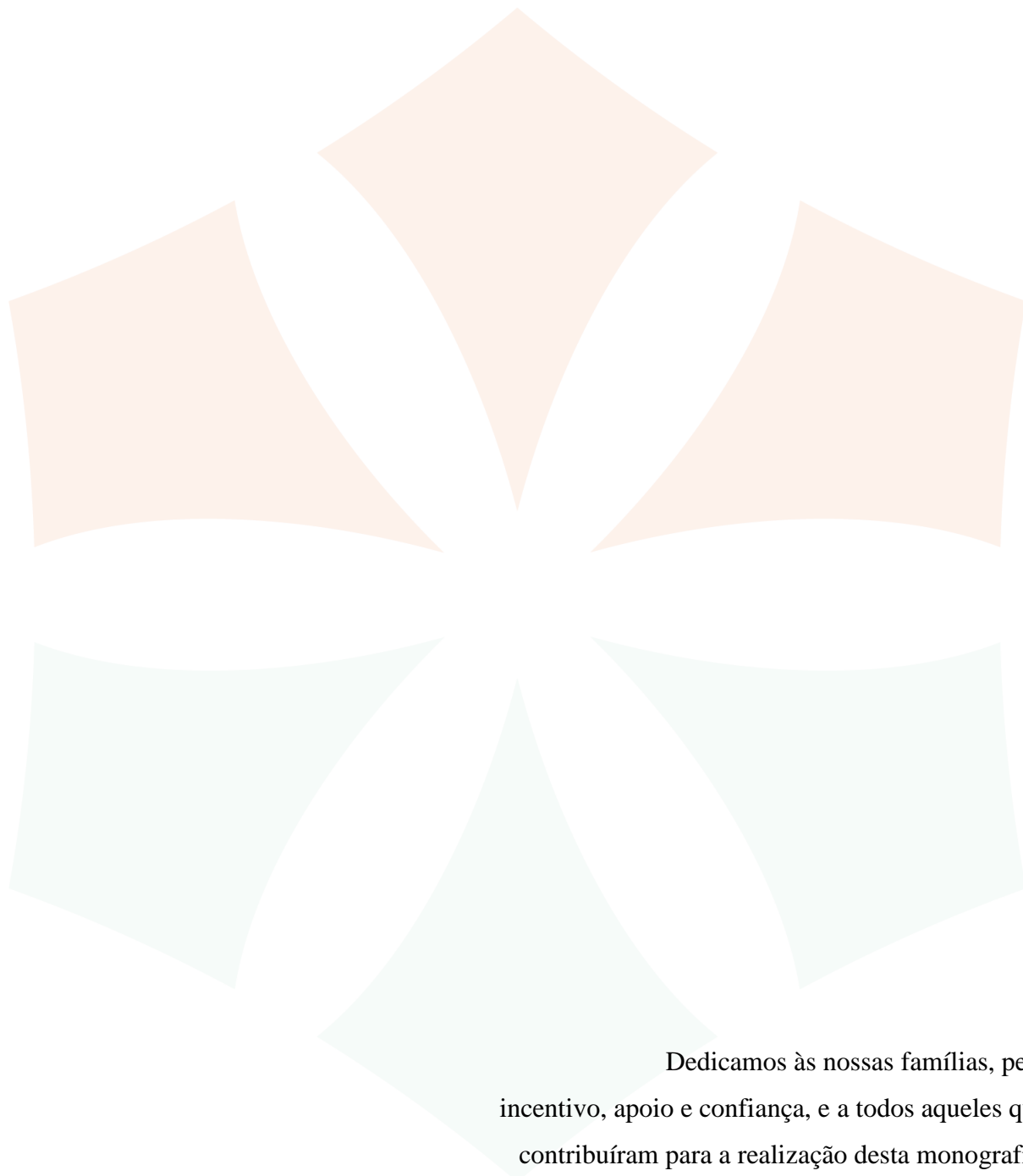
---

Prof. Me. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha  
Examinador

---

Prof. Me. Flavio Jose Dutra de Moura  
Examinador





Dedicamos às nossas famílias, pelo incentivo, apoio e confiança, e a todos aqueles que contribuíram para a realização desta monografia.



(61) 3035-3900



[www.uniceplac.edu.br](http://www.uniceplac.edu.br)



Área Especial para Indústria  
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,  
Setor Leste, Gama, Brasília, DF  
CEP 72.445-020

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a professora Myrna e Luiza pela orientação, disponibilidade e ensinamentos, os quais permitiram a conclusão desta monografia.

Gostaríamos de agradecer também ao professor Alessandro Caruso por sempre ser solícito e acessível.



## RESUMO

**Introdução:** O câncer de pulmão é um dos cânceres de maior incidência e mortalidade no mundo. O câncer de pulmão de não pequenas células é um subtipo do câncer de pulmão e compreende cerca de 85% dos casos. Em sua maioria é diagnosticado em estágio avançado, o que aliado a heterogeneidade do câncer e da dificuldade ao acesso a exames de diagnóstico, contribui para o desafio no tratamento desses casos. Nos últimos anos, com o estudo da biologia molecular do CPNPC, o tratamento com quimioterapia à base de platina vem sendo associado ou substituído, em alguns casos, pela terapia alvo e imunoterapia, em especial com a introdução dos anti-PD-1 e anti-PD-L1. **Objetivos:** Este estudo teve como objetivo a análise dos biomarcadores PD-1 e PD-L1 no CPNPC e a sua significância clínica na imunoterapia de CPNPC avançado. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS e The Cochrane Library, com artigos publicados de 2015 a 2021. **Discussão:** A análise mostrou que os medicamentos anti-PD-1 e anti-PD-L1 em monoterapia ou em associação com os tratamentos convencionais geraram benefícios para os casos de CPNPC avançado. **Conclusão:** Conclui-se que a terapia com anti-PD-1 e anti-PD-L1 revolucionou as modalidades terapêuticas ofertadas no CPNPC avançado. Através da literatura, foi possível verificar um melhor perfil de tolerabilidade e uma maior sobrevida global alcançada por esta terapia quando comparada à monoterapia com quimioterapia à base de platina.

**Palavras-chave:** Imunoterapia. Terapia alvo. Biomarcador. PD-1. PD-L1. Câncer de pulmão de não pequenas células. Câncer de pulmão.



## ABSTRACT

**Introduction:** Lung cancer is one of the cancers with the highest incidence and mortality in the world. Non-small cell lung cancer is a subtype of lung cancer and comprises about 85% of cases. Most are diagnosed at an advanced stage, which, combined with the heterogeneity of cancer and the difficulty in accessing diagnostic tests, contributes to the challenge in the treatment of these cases. In recent years, with the study of the molecular biology of NSCLC, treatment with platinum-based chemotherapy has been associated or replaced, in some cases, by targeted therapy and immunotherapy, especially with the introduction of anti-PD-1 and anti-PD-L1. **Objectives:** This study aimed to analyze the biomarkers, PD-1 and PD-L1, in the CPNPC and its clinical significance in the immunotherapy of advanced CPNPC. **Methods:** A literature review was carried out in the databases PubMed / MEDLINE, LILACS and The Cochrane Library, with articles published from 2015 to 2021. **Discussion:** The analysis showed that the anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs in monotherapy or in combination with traditional treatments generated benefits for cases of advanced NSCLC. **Conclusion:** It is concluded that anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy revolutionized the therapeutic modalities offered in advanced NSCLC. Through the literature, it was possible to verify a better tolerability profile and a greater overall survival achieved by this therapy when compared to platinum-based chemotherapy monotherapy.

**Keywords:** Immunotherapy. Target therapy. Biomarker. PD-1. PD-L1. Non-small cell lung cancer. Lung cancer.





## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estadiamento para Câncer de Pulmão .....	24
Figura 2 - Agrupamento TNM .....	25



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Anticorpo Monoclonal
AE1/AE3	Anticorpo Anti- Pan- Citoqueratina.
ALK	Linfoma Quinase Anaplásico
ANTI-CTLA-4	Anticorpo Monoclonal Anti-Antígeno 4 do Linfócito T Citotóxico
ANTI-PD-1	Anticorpo Monoclonal Anti-Proteína de Morte Celular Programada 1
ANTI-PD-L1	Anticorpo Monoclonal Anti-Ligante 1 da Proteína de Morte Programada 1
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC Células	Apresentadoras de Antígenos
BRAF	Proto-Oncogenes Raf Quinase do Tipo B
B2M	Microglobulina Beta 2
B7/CD8	Proteína B7/ Cluster de Diferenciação 8
CD28	Cluster de Diferenciação 28
CK7	Citoqueratina 7
CK20	Citoqueratina 20
CPCP	Carcinoma de Pulmão de Células Pequenas
CPNPC	Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células
CTLA-4	Antígeno 4 do Linfócito T Citotóxico
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
FDA	Food and Drug Administration
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDO	Indoleamina-2,3-Dioxigenase
INCA	Instituto Nacional do Câncer



IHQ	Imuno-Histoquímica
JAK1/JAK2	Proteína Janus Quinase 1 e 2
KRAS	Gene Homólogo do Oncogene Viral do Sarcoma de Sato Kirsten
MAGE-3	Antígeno associado ao Melanoma 3
MEK-ERK	Proteína Quinase Ativada por Mitógenos Ativadora de ERK
MHC	Moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NTRK	Receptor de Tirosina Quinase Neurotrófico
NY-ESO-1	Carcinoma de Esôfago de Células Escamosas 1
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDCD1	Gene da Proteína de Morte Celular Programada 1
PD-1	Proteína de Morte Celular Programada 1
PD-L1	Ligante de Morte Programada 1
PD-L2	Ligante de Morte Programada 2
PI3K-AKT	Fosfatidilinositol - 3 – Quinase
PTEN	Fosfatase Homóloga à Tensina
PTHRP	Peptídeo relacionado ao Paratormônio
P16/CDKN2A	Proteína 16/ Inibidor de Quinase Dependente de Ciclina 2A
P53	Proteína 53
RB	Proteína do Retinoblastoma
ROS	Proto-Oncogene Tirosina Proteína Quinase
RNA	Ácido Ribonucleico
SG	Sobrevida Global
SIADH	Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético
TC	Tomografia Computadorizada
TCD4+	Linfócito T CD4 ativo



TCD8+	Linfócito T CD8 ativo
TGO	Enzima Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP	Enzima Transaminase Glutâmico-Pirúvica
TH1	Linfócito T Auxiliar 1
TIF-1	Fator Intermediário de Transcrição 1
TIL	Linfócito Infiltrante do Tumor
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNM	Classificação de Tumores Malignos
TREGS	Células T Reguladoras
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VEGF2	Fator de Crescimento Endotelial Vascular 2



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2. DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1. Métodos</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2. Câncer de Pulmão</b> .....	<b>17</b>
2.2.1. Epidemiologia .....	17
2.2.2. Fatores de Risco .....	17
2.2.3. Classificação Histológica .....	18
2.2.4. Rastreio .....	20
2.2.5. Diagnóstico e Estadiamento .....	21
2.2.6. Tratamento .....	25
<b>2.3. Imunoterapia no Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células</b> .....	<b>27</b>
<b>2.4. PD-1 e PD-L1 no Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células</b> .....	<b>31</b>
<b>2.5. Anti-PD-1/Anti-PD-L1 no Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células</b> .....	<b>35</b>
<b>3. CONCLUSÃO</b> .....	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>45</b>



## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com o *Global Cancer Observatory*, em 2021, a incidência de novos casos de câncer de pulmão foi de 2.206.771 e a mortalidade foi de 1.796.144 pessoas, o que o faz a primeira causa de morte relacionada ao câncer no mundo (GLOBOCAN, 2021). Ademais, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para 2020: 30.200 novos casos no Brasil, sendo 17.760 homens e 12.440 mulheres (INCA, 2020).

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) apresenta-se em cerca de 85% dos pacientes com câncer de pulmão (RAMALINGAM e BELANI, 2008). Em sua maioria é diagnosticado em estágio avançado – estágio 4 – e em pacientes acima de 65 anos (ZHU *et al.*, 2017; TSOUKALAS *et al.*, 2019).

O diagnóstico histológico permite a classificação em subtipos: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de grandes células e subtipos neuroendócrinos (SUI *et al.*, 2018; ARBOUR e RIELY, 2019). A heterogeneidade do câncer de pulmão e o diagnóstico tardio trazem a necessidade de melhoria e individualização do tratamento.

A terapia convencional para a neoplasia pulmonar é, em sua grande maioria, composta por cirurgia de remoção, radioterapia e quimioterapia; no entanto, a terapia alvo e a imunoterapia são a primeira abordagem para cerca de 50% dos pacientes com CPNPC avançado. O entendimento das alterações genômicas, o desenvolvimento de novos medicamentos e o uso de biomarcadores podem contribuir para a progressão do tratamento a partir da terapia de bloqueio do ponto de verificação imunológico (ARBOUR e RIELY, 2019).

O sistema imune possui uma grande importância no papel da progressão do câncer e em seu tratamento. A ação dos linfócitos T é regulada por sinais de ativação e por pontos de verificação (TSOUKALAS *et al.*, 2019; ZENG *et al.*, 2019). A proteína de morte celular programada 1 - PD-1 - e o antígeno 4 do linfócito T citotóxico - CTLA-4 - são as duas moléculas



mais importantes nos pontos de verificação (TSOUKALAS *et al.*, 2019; ZENG *et al.*, 2019; FERRARA *et al.*, 2020).

O ligante de morte programada 1 - PD-L1 - é expresso por células hematopoiéticas como macrófagos, mastócitos, células T e células B; mas também, pelas não hematopoiéticas como as células endoteliais, epiteliais e tumorais (YU *et al.*, 2016). A ligação do PD-L1 com o PD-1 impede a imunidade inata de células T citotóxicas agirem contra o tumor, devido a inibição das quinases que estão incluídas na ativação de células T. Já o CTL4-A inibe a ativação das células T e de células dendríticas nos nódulos linfáticos (ZENG *et al.*, 2019).

As células tumorais utilizam essas duas vias - PD-1 e CTL4-A - para escapar da vigilância imunológica; desse modo, a ação do anticorpo monoclonal anti-proteína de morte celular programa 1 (anti-PD-1), anticorpo monoclonal anti-ligante 1 da proteína de morte programada 1 (anti-PD-L1) e anticorpo monoclonal anti-antígeno 4 do Linfócito T Citotóxico (anti-CTLA-4) pode evitar essa regulação negativa, promovendo a ação das células T nas células tumorais, acarretando morte dessas últimas (SUI *et al.*, 2018).

A estratégia de cura padrão para CPNPC é a quimioterapia à base de platina e radioterapia, porém elas apresentavam baixa eficácia principalmente em casos avançados (XIA; LIU; WANG, 2019). A terapia associada com base em anti- PD-1/anti-PD-L1 é uma estratégia alternativa para o CPNPC. A combinação de terapia anti-PD-1/anti-PD-L1 e quimioterapia, a qual tem um perfil de segurança confiável, pode resultar em ação antitumoral com impacto no microambiente tumoral, na redução da atividade das células T regulatórias e diminuição seletiva de células supressoras, acarretando uma melhor taxa de resposta (SUI *et al.*, 2018).

No que diz respeito à radioterapia, esta é uma terapia capaz de matar diretamente as células tumorais e provocar ação imunológica local, convocando células T eficientes. A associação com os inibidores do ponto de controle eleva o efeito da radioterapia ou da imunoterapia de forma isolada, com uma resposta mais efetiva e que diminui a toxicidade ao



tecido. Pode-se combinar também a terapia anti-PD-1/anti-PD-L1 com outras imunoterapias do CPNPC. Assim, a combinação com o agente anti-CTLA-4 melhora as respostas antitumorais de cada agente isoladamente (SUI *et al.*, 2018).

Foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) o uso de nivolumabe (Opdivo), pembrolizumabe (Keytruda), atezolizumabe (Tercenriq) e durvalumabe (Infinzi) para tratamento do CPNPC avançado (SUI *et al.*, 2018). Para o bom prognóstico do tratamento de bloqueio do ponto de verificação, é necessário saber qual paciente terá benefício e minimizar a resistência adquirida na terapia (SUI *et al.*, 2018; LI; GU, 2019).

Esta monografia tem o intuito de confirmar o papel de PD-1/PD-L1 como possíveis biomarcadores para imunoterapia e do tratamento com inibidores destas moléculas no CPNPC. Foi realizada uma revisão de literatura a fim de verificar a expressão e a significância clínica dessas moléculas e de avaliar a eficácia dos inibidores de PD-1/PD-L1 no tratamento do CPNPC.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1. Métodos

O estudo foi composto por uma revisão narrativa para analisar a importância da terapia alvo com anti-PD-1 e anti-PD-L1 no CPNPC. A busca pelos artigos foi realizada através das bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS e The Cochrane Library, com os seguintes descritores: “Immunotherapy”, “Target therapy”, “Biomarker”, “PD-1”, “PD-L1”, “Non-small cell lung cancer” and “Lung cancer”.

Critérios de elegibilidade para o estudo: artigos relevantes para embasamento do tema relacionado com imunoterapia, biomarcadores e CPNPC. Como critério de inclusão foram utilizados ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisão sistemática.





Critérios de exclusão: foram excluídos artigos que não correlacionaram o PD-1 e o PDL1 com terapia alvo em CPNPC. Outrossim, não foram utilizados relatos de caso, estudos cujo texto completo não esteja disponível e artigos publicados antes de 2015.

Para iniciar o processo de escolha, foram lidos o título e o resumo de cada artigo encontrado. Após a leitura do resumo, aqueles que tratavam de PD-1 e PD-L1, foram selecionados para leitura completa, respeitando os critérios de elegibilidade e de exclusão.

Foram encontrados 388 artigos no PubMed/MEDLINE e foram selecionados 53 artigos seguindo os critérios de elegibilidade. Na LILACS foi encontrado 1 artigo, todavia este era referente a um relato de caso, por isso sua exclusão. Na The Cochrane foram encontrados 2 artigos, os quais foram selecionados.

Foram colhidas informações dos sites do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, INCA e do *Global Cancer Observatory* de acordo com os descritores empregados nas outras análises. Além disso, foi utilizado o Tratado de Oncologia, 1º edição, editora Atheneu, português, escrito por Paulo Marcelo Gehm Hoff, o que contribuiu para elucidação do CPNPC. Foi utilizada também a Diretriz de tratamento oncológico recomendada pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, do ano de 2021, “Pulmão não-pequenas células: doença avançada”, por ser referência no estudo de CPNPC no Brasil.

Além dessas pesquisas, foram colhidas informações de 8 artigos dos anos: 2000, 2002, 2004, 2006, 2009, 2011, 2014 (dois artigos); devido a sua relevância e importância no meio científico para análise de anti-PD-1 e anti-PD-L1 no CPNPC, sendo todos encontrados na base dados PUBMED.

A pesquisa foi realizada de janeiro até junho de 2021, delimitando-se os artigos entre os anos de 2015 a 2021, que estavam em português e em inglês, por serem informações mais



atualizadas e pela aprovação de medicamentos anti-PD-1 e anti-PD-L1 no tratamento de CPNPC pela FDA no ano de 2015.

Não houve conflitos de interesse e tampouco financiamento para o estudo.

## **2.2. Câncer de Pulmão**

### **2.2.1. Epidemiologia**

O câncer de pulmão é um grande desafio para a saúde pública de todo o mundo. Ele é atualmente a principal causa de morte dentre as neoplasias malignas (GLOBOCAN, 2021). Possui uma maior incidência e mortalidade em países desenvolvidos, e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a taxa de mortalidade vai continuar a subir, resultado do aumento global de consumo de tabaco, principalmente na Ásia (DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019).

A média de idade ao diagnóstico do câncer de pulmão é 71 anos, sendo 90% dos casos diagnosticados em pacientes acima de 55 anos, enquanto a incidência em pessoas de menos de 40 anos é rara (DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019). Em relação ao sexo, observa-se nos dias atuais uma diminuição de casos novos no sexo masculino, entretanto em números totais, ainda há um maior número de casos com câncer de pulmão em detrimento das mulheres (HOFF *et al.*, 2013).

### **2.2.2. Fatores de Risco**

O câncer de pulmão possui forte relação com o tabagismo, cerca de 90% dos casos possui associação direta a ele. Configura-se como o principal fator de risco, e pacientes tabagistas possuem 20 vezes mais chances de desenvolverem câncer de pulmão (HOFF *et al.*, 2013).

Outros fatores de risco são: radioterapia prévia para tratamento de neoplasias como câncer de mama e linfoma de Hodgkin, tabagismo passivo, exposição a asbestos, radônio, metais



(arsênio, cromo e níquel), radiação ionizante, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), história de fibrose pulmonar e de doença pulmonar obstrutiva crônica e histórico familiar de câncer de pulmão (WOOD *et al.*, 2018; DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019).

### 2.2.3. Classificação Histológica

A principal diferenciação do câncer de pulmão ocorre entre o carcinoma de pulmão de células pequenas (CPCP) (15% dos casos) e o CPNPC (85% dos casos) (HOFF *et al.*, 2013; DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019). Em relação à histologia, o CPCP possui citoplasma escasso, núcleos pequenos e hipercromáticos com padrão de cromatina fina, além de nucléolos indistintos. Normalmente, o tecido apresenta marcadores endócrinos e epiteliais. Há também a presença de mutação em mais de 90% dos casos no gene de supressão tumoral da proteína 53 (p53) e proteína do retinoblastoma (RB), e deleção no cromossomo 3p. São raras as alterações associadas aos oncogenes (HOFF *et al.*, 2013).

Em contrapartida, o CPNPC, histologicamente, possui citoplasma abundante, núcleo pleomórfico com padrão de cromatina grosseiro, com nucléolos mais proeminentes quando comparados ao CPCP. É importante ressaltar que possui também uma arquitetura glandular ou escamosa (HOFF *et al.*, 2013). Como no CPCP, há a presença de marcadores epiteliais e neuroendócrinos, além da mucina no adenocarcinoma. Em relação às alterações nos genes de supressão tumoral, 80% dos casos possuem deleção do 3p, mais de 50% referem mutações no p53 e na proteína 16/ Inibidor de quinase dependente de ciclina 2A (p16/CDKN2A) (HOFF *et al.*, 2013). Enquanto para os oncogenes, 30% referem alterações no gene homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten (KRAS) e 20% no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), principalmente nos adenocarcinomas (HOFF *et al.*, 2013).

O CPNPC pode ser dividido em: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide e carcinoma de grandes células, além dos subtipos neuroendócrinos. De acordo com a OMS, os adenocarcinomas



são os mais comuns, seguidos do carcinoma epidermoide, carcinoma de pequenas células, carcinoma de grandes células e outros, que denotam uma pequena porcentagem (HOFF *et al.*, 2013).

Quanto ao adenocarcinoma, subtipo mais frequente, possui origem nas porções mais distais da árvore respiratória, com localização periférica (HOFF *et al.*, 2013; DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019). Possui na histologia arranjo glandular e/ou presença de mucina intracitoplasmática. O perfil imunohistoquímico evidencia a positividade de citoqueratina 7 (CK7) e fator intermediário de transcrição 1 (TTF-1) e a negatividade de citoqueratina 20 (CK20) (HOFF *et al.*, 2013). A OMS ainda classifica o câncer de pulmão em estágios iniciais como adenocarcinoma *in situ* – compreende um padrão lepidico com diâmetro menor de 3cm; e adenocarcinoma minimamente invasivo – diâmetro maior de 3cm. Fatores de exclusão: tamanho de invasão maior de 5 mm, presença de invasão linfocelular, perineural ou necrose tumoral (DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019).

Em 60 a 80% dos casos, o carcinoma epidermoide (segundo tipo mais frequente de CPNPC), origina-se em porções mais proximais da árvore traqueobrônquica (HOFF *et al.*, 2013; DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019). Pode exibir extensa necrose central formando cavitações, além da presença da queratina e/ou desmossomos intercelulares. Geralmente possuem diferenciação escamosa. Quanto a imunohistoquímica, podem expressar citoqueratinas como aquelas indicadas pelo anticorpo anti- pan- citoqueratina (AE1/AE3) e CK 5/6; em contrapartida não costumam possuir expressão de CK7 e CK20 (HOFF *et al.*, 2013).

Enquanto o carcinoma de grandes células é diagnosticado através de exclusão, sua apresentação típica consiste em uma massa pulmonar periférica com extensa área de necrose, apresenta ainda ausência de diferenciação glandular ou escamosa, assim com ausência de achados de CPCP (HOFF *et al.*, 2013; DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019). Esses tumores



costumam possuir pouca diferenciação, células grandes com abundante citoplasma e nucléolo grande (DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019).

Em relação aos subtipos neuroendócrinos do CPNPC, ele pode ser dividido em tumores carcinóides típicos, atípicos e carcinoma de grandes células neuroendócrinas. Os tipos de carcinóides tendem a acometer mais indivíduos jovens, apresentar lesões centrais e uma ausência de comprometimento linfonodal (HOFF *et al.*, 2013). O carcinóide típico é considerado um tumor de baixo grau, possui na histologia células em formato poligonal com núcleos redondos ou ovais e nucléolos pequenos, além de ausência de necrose e presença de <2 mitoses por campo de grande aumento. Já os atípicos, apresentam características celulares semelhantes, entretanto possuem presença de 2-10 mitoses por campo de grande aumento e/ou necrose (HOFF *et al.*, 2013).

Já o carcinoma de grandes células neuroendócrinas, histologicamente, possui arquitetura com diferenciação neuroendócrina, arranjo celular organóide, trabecular ou em paliçada. Possui presença de necrose e marcadores neuroendócrinos, como cromogranina, sinaptofisina e a proteína CD56 (HOFF *et al.*, 2013).

#### 2.2.4. Rastreio

O prognóstico do paciente com câncer de pulmão está diretamente relacionado ao estágio em que é feito o diagnóstico, dessa forma, é de extrema importância o *screening* para detecção precoce do câncer de pulmão. O *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology* (WOOD *et al.*, 2018) recomenda o rastreio anual através de tomografia computadorizada (TC) com contraste, em baixa dose, de tórax em pessoas de alto risco:

a) histórico de 30 ou mais maços de cigarro/ano (quantidade de maços diária multiplicada pelo número de anos fumado) – a partir de 55 anos até os 74. O *screening* deve ser



interrompido apenas se a pessoa tiver parado de fumar por 15 anos ou possuir uma expectativa de vida baixa (DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019; WOOD *et al.*, 2018; KRIST *et al.*, 2021).

b) indivíduos com 50 anos ou mais com histórico de 20 ou mais maços de cigarro/ano e com um fator de risco (doença pulmonar, histórico familiar de câncer de pulmão, exposição a radônio e exposição ocupacional de carcinógenos) (WOOD *et al.*, 2018; DUMA; SANTANADAVILA; MOLINA, 2019; KRIST *et al.*, 2021).

Ademais vale ressaltar que o rastreamento através da TC em baixa dose só é recomendado para aqueles pacientes que possuem alto risco e que são candidatos para tratamento definitivo (terapia com intenção curativa). Radiografia de tórax não é recomendada para rastreamento de câncer de pulmão (WOOD *et al.*, 2018).

NELSON trial, um estudo randomizado com 15.822 tabagistas da Bélgica e Holanda, comparou a utilização da TC em baixa dose aumentando o intervalo de rastreamento (1,2 e 2,5 anos) com a ausência do rastreamento. O estudo concluiu que o rastreamento levou a uma redução de 26% em mortes por câncer de pulmão em pacientes homens que tinham alto risco em um seguimento de 10 anos (WALTER *et al.*, 2016; YOUSAF-KHAN *et al.*, 2017; WALTER *et al.*, 2018).

#### 2.2.5. Diagnóstico e Estadiamento

O grande desafio do câncer de pulmão é seu diagnóstico precoce. Esta doença é, comumente, diagnosticada em estágio avançado e com baixas taxas de sobrevivência: 70% dos pacientes apresentam doença localmente avançada (estágio III) ou metastática (estágio IV) (WOOD *et al.*, 2018). De acordo com um banco de dados do estado de São Paulo, dentre os 20.850 pacientes com câncer de pulmão, apenas 8,8% se apresentaram em estágio 1 (SÃO PAULO, 2015).

A tosse costuma ser o sintoma inicial (50 a 75% dos casos) (DUMA; SANTANADAVILA; MOLINA, 2019), geralmente em pacientes com lesões centrais. Pode estar





acompanhada de hemoptise e dispneia. Há ainda alguns sintomas inespecíficos: perda de peso, anorexia e fadiga (HOFF *et al.*, 2013).

Seus principais locais de disseminação metastática são: fígado, adrenais, ossos e encéfalo. O acometimento hepático não produz sinais ou sintomas, é detectado apenas com alterações nos exames de prova hepática e exames de imagem. O mesmo acontece nas metástases nas adrenais; o paciente normalmente se encontra assintomático, podendo apresentar alterações nos exames laboratoriais (HOFF *et al.*, 2013).

Já o comprometimento ósseo pode apresentar-se através de dor na região dorsal, parede torácica e extremidades, além da elevação da fosfatase alcalina e cálcio sérico. Em relação às metástases encefálicas, essas podem apresentar-se com cefaleia, vômito, alterações de campo visual, hemiparesia e convulsões (HOFF *et al.*, 2013).

Ainda, vale ressaltar que há as síndromes paraneoplásicas mais comuns no CPCNP, como hipercalcemia maligna, produção de peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP), síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), osteoartropatia hipertrófica, dermatopolimiosite, manifestações hematológicas (anemia, leucocitose, trombocitose, eosinofilia) e estados de hipercoagulabilidade com manifestações tromboembólicas (HOFF *et al.*, 2013).

Todos os pacientes que possuem suspeita para CPNPC devem passar por avaliação com TC torácica com contraste. O PET Scan é recomendado para avaliação de metástase. Entretanto em pacientes com lesão primária de pulmão com opacidade em vidro fosco ou nódulo periférico medindo 3 cm ou menos, possuem baixa probabilidade de metástase, dessa forma, deve ser encaminhado para tratamento curativo imediatamente após confirmação tecidual, não necessitando de PET Scan. O estadiamento de linfonodos intratorácicos é requisitado quando não se sabe claramente se o CPNPC se encontra em estágios iniciais ou avançados (FARIA; SABATH; EAPEN, 2019).



Para diagnóstico e estadiamento é necessária a biópsia com confirmação histológica, no anatomopatológico deve ser feito a pesquisa para mutação de EGFR, fusão de linfoma quinase anaplásico (ALK), proto-oncogene Raf quinase do tipo B (BRAF), proteína tirosina quinase ROS1 (ROS), receptor de tirosina quinase neurotrófico (NTRK) em todos os pacientes com histologia não escamosa e PD-L1 para CPNPC. Caso tenha disponível, pode-se acrescentar na investigação um painel genético (ETTINGER *et al.*, 2017; FERREITA *et al.*, 2021).

Para avaliação do CPNPC podem ainda serem utilizados os seguintes exames: broncoscopia, ressonância nuclear magnética do crânio, tomografia por emissão de pósitrons, radiografia de tórax, cintilografia óssea, exames laboratoriais gerais (hemograma completo, uréia, creatinina, eletrólitos, glicemia, enzima transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) , enzima transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e fosfatase alcalina) (FERREITA *et al.*, 2021; GOEBEL *et al.*, 2019; HOFF *et al.*, 2013).

No Brasil, o grande desafio se encontra no tempo em que o indivíduo leva para apresentar os sintomas até o momento em que recebe o diagnóstico. O acesso ao exame de imagem diagnóstico é limitado. Um estudo retrospectivo mostrou que 89% dos pacientes receberam diagnóstico de câncer de pulmão feito por meio de radiografia de tórax, enquanto apenas 20% foram diagnosticados por meio de TC (BARROS *et al.*, 2006; ARAÚJO, 2018). Em uma pesquisa feita em 2005, a taxa de tomógrafo por milhão de habitantes no Brasil foi de 4,9 no sistema público e 30,8 no sistema privado, o que demonstra a dificuldade no acesso a avaliação diagnóstica no sistema de saúde pública (IBGE, 2009).

O estadiamento do CPNPC é realizado através da classificação de tumores malignos (TNM) (LIM *et al.*, 2018; FERREITA *et al.*, 2021). Os critérios utilizados são apresentados nas figuras 1 e 2.





**Figura 1. Estadiamento para Câncer de Pulmão**

Estadiamento para Câncer de Pulmão	
<b>T</b>	
<b>Tx</b>	Tumor primário não avaliável
<b>T0</b>	Sem evidências de tumor primário
<b>Tis</b>	Tumor in situ
<b>T1</b>	Tumor ≤ 3 cm circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar. <b>T1a</b> tumor ≤ 2 cm. <b>T1b</b> tumor > 2 e ≤ 3 cm.
<b>T2</b>	Tumor > 3 e ≤ 7 cm e/ou envolvimento do brônquio principal 2 cm ou mais distal à carina e/ou invasão da pleura visceral e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, mas não envolve todo o pulmão. <b>T2a</b> tumor > 3 e ≤ 5 cm. <b>T2b</b> tumor > 5 e ≤ 7 cm.
<b>T3</b>	Tumor > 7 cm ou de qualquer tamanho que diretamente invade a parede torácica (incluindo tumor de sulco superior), diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal, ou tumor no brônquio principal a menos de 2 cm da carina, mas sem o seu envolvimento, ou presença de atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão, ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo.
<b>T4</b>	Tumor de qualquer tamanho que invade mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, carina, corpo vertebral (chamado T4 invasivo) ou nódulos tumorais separados em diferentes lobos ipsilaterais.
<b>N</b>	
<b>Nx</b>	Linfonodos não podem ser avaliados.
<b>N0</b>	Sem metástase em linfonodos regionais.
<b>N1</b>	Metástases em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares.
<b>N2</b>	Metástases em mediastino ipsilateral e/ou linfonodos subcarinais.



Estadiamento para Câncer de Pulmão	
<b>N3</b>	Metástases em mediastino contralateral, hilo contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou linfonodos supraclaviculares.
<b>M</b>	
<b>M0</b>	Ausência de metástases à distância.
<b>M1</b>	Metástase à distância. <b>M1a</b> Nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais, ou derrame pleural ou pericárdico maligno. <b>M1b</b> Metástase à distância.

Fonte: Adaptado de FERREIRA, Carlos Gil Moreira et al. **Pulmão de não-pequenas células: doença avançada. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.** 2021.

**Figura 2. Agrupamento TNM**

Agrupamento TNM					
	N0	N1	N2	N3	M1
<b>T1a</b>					
<b>T1b</b>	IA				
<b>T2a</b>	IB	IIA			
<b>T2b</b>	IIA	IIB	IIIA		
<b>T3</b>	IIB		IIIA	IIIB	
<b>T4</b>		IIIA		IIIB	IV

Fonte: Adaptado de FERREIRA, Carlos Gil Moreira et al. **Pulmão de não-pequenas células: doença avançada. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.** 2021.

### 2.2.6. Tratamento

Para o CPNPC em estágio I, a abordagem terapêutica escolhida é a ressecção cirúrgica. A extensão da ressecção depende do tamanho e da localização do tumor. Naqueles pacientes com tumores iniciais, porém inoperáveis, a radioterapia estereotáxica é uma opção de tratamento. Não há benefício em uso de quimioterapia adjuvante e radioterapia adjuvante, em pacientes com



ressecção completa ou margens negativas, sendo feita esta última apenas quando há margem comprometida (HOFF *et al.*, 2013; FARIA; SABATH; EAPEN, 2019).

Pacientes em estágio II se beneficiam da cirurgia assim como aqueles em estágio I. Ademais, a quimioterapia adjuvante é indicada. A quimioterapia neoadjuvante é reservada para estudos clínicos, em caráter experimental. A radioterapia adjuvante, por outro lado, é recomendada apenas para pacientes que possuem margens cirúrgicas comprometidas (HOFF *et al.*, 2013; FARIA; SABATH; EAPEN, 2019).

O prognóstico favorável em pacientes com CPNPC em estágio III é limitado, com apenas 15% dos pacientes estando vivos em 5 anos (DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019; FARIA; SABATH; EAPEN, 2019). Para o tratamento, inicialmente deve-se separar os pacientes com doença potencialmente ressecável (T1-3,N1 ou N2 não volumoso ou T4,N0 ou N1) daqueles com doença irressecável (T1-3, N2 volumoso, N3 ou T4 com qualquer N2-3). Pacientes com doenças T1-4 e N1 são indicados para cirurgia seguida por quimioterapia adjuvante. Pacientes com doença N2 não volumosa (envolvimento mediastinal <2cm) sugere-se o uso de quimioterapia adjuvante, em pacientes em que a avaliação mediastinal pré-operatória deu negativa e que o acometimento linfonodal N2 foi identificado no exame patológico pós-operatório; em contrapartida pacientes N2 em que foi identificado o acometimento na avaliação pré-operatória se beneficiam de radioterapia e quimioterapia. Em pacientes com doença N2 volumosa, N3 ou T4 irressecável, o tratamento de escolha é a radioterapia (HOFF *et al.*, 2013; FARIA; SABATH; EAPEN, 2019).

Em pacientes com CPNPC em estágio IV o tratamento de escolha é o sistêmico. Antes da introdução da imunoterapia e terapia alvo, o tratamento padrão era quimioterapia à base de platina com carboplatina ou cisplatina com gencitabina, vinorelbina ou taxanos (paclitaxel ou docetaxel). Em todos os tipos histológicos, o tratamento à base de platina é limitado de 4 a 6 ciclos, por não ter sido verificada em vários estudos uma melhoria na sobrevida global (SG)



(DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019). A introdução da imunoterapia modificou significativamente o tratamento para casos avançados de CPNPC e será discutida na sessão seguinte.

### **2.3. Imunoterapia no Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células**

Como já mencionado anteriormente, um grande número dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão, o apresenta em estágio avançado e, tradicionalmente, as modalidades terapêuticas oferecidas seriam: cirurgia, quimioterapia e/ou radiação. Entretanto, nas últimas décadas, esse cenário vem mudando. Houve diversos avanços científicos no que se refere à biologia molecular do câncer de pulmão, o que trouxe progresso na terapêutica com terapias alvo (CARTER *et al.*, 2017).

A quimioterapia tem como alvo as células que estão em divisão celular; a terapia alvo interfere em eventos moleculares que promovem invasão e crescimento das células tumorais; enquanto a imunoterapia atua dando assistência ao sistema imune, através do reconhecimento, estimulação e até mesmo inibição em alguns pontos específicos. A imunoterapia utiliza respostas passivas e ativas do sistema imune para o controle de diversos tipos de câncer (CARTER *et al.*, 2017).

O sistema imunológico identifica as alterações que ocorrem nas células neoplásicas por meio de receptores clonais e promove a diferenciação das células normais e a monitorização da expansão do câncer. O tumor é formado a partir da proliferação descontrolada da célula e da sua resistência à apoptose. Essas modificações são a fonte para os antígenos tumorais, como os antígenos específicos tumorais e antígenos associados ao tumor. Nota-se que esses antígenos podem ser marcadores tumorais, os quais são usados para o diagnóstico de câncer e o desenvolvimento de terapias alvo (HOFF *et al.*, 2013).



A imunoterapia pode ser descrita como ativa ou passiva, a depender da forma como atua no sistema imune e na modalidade da resposta ocasionada. A imunoterapia ativa envolve respostas humoral e/ou imunidade mediada por células, enquanto a passiva não requer a ativação do sistema imune. Essa última age ocasionando a depuração das células tumorais através da ligação passiva de imunoglobulinas antitumorais (HOFF *et al.*, 2013; WAKABAYASHI *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2020).

A imunoterapia ativa pode ser classificada em específica e não específica. Exemplos são: citocinas (interleucina-2, interferon-alfa), bioquimioterapia, vacinas de câncer (sipuleuceIT), e imunomodulação através de anticorpos monoclonais (nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe). Enquanto a imunoterapia passiva age através de vírus oncolíticos (Talimogene laherparepvec), anticorpos monoclonais que agem em alvos específicos (bevacizumabe) e terapia de células T adotivas (linfócitos infiltradores de tumor) (CARTER *et al.*, 2017).

O desenvolvimento do câncer está associado à correlação entre as células neoplásicas e as imunes por meio de três estágios. O primeiro é a eliminação (imunovigilância) que ocorre quando o sistema imunológico verifica a presença e faz a retirada das células tumorais que tinham se proliferado devido a erros nos mecanismos de reparo e de incentivo à apoptose. A eliminação é realizada por respostas inatas como as *natural-killer* (eliminação por grânulos de perforina) e as T gamma/delta que são ativadas por citocinas inflamatórias que vão modificar localmente a expressão de quimiocinas e convocar mais células defensoras, as quais vão gerar mais citocinas, desencadeando a resposta adaptativas que inclui a interleucina-2 e o interferon gama (antiproliferativo e antiangiogênico) (HOFF *et al.*, 2013).

Algumas células T são específicas para antígenos cancerígenos. As células TCD4+ ativadas contribuem com citocinas para as células TCD8+, as quais através da identificação dos antígenos no complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe 1 das células neoplásicas promovem a morte destas por meio das perforinas. O mecanismo é agilizado pela produção de



interferon gama, que facilita a apoptose. Esse processo de eliminação pode ser completo (quando há a aniquilação de todas as células cancerígenas) ou incompleto, quando apenas uma porção é destruída (HOFF *et al.*, 2013).

O estágio de equilíbrio (segundo estágio) ocorre de forma temporária e lentificada, quando as células neoplásicas estão adormecidas ou evoluindo com mutações, que podem gerar variantes de alta resistência, porém, essas são pouco detectáveis. No estágio de evasão, terceiro estágio, o sistema imune não tem capacidade de controlar o desenvolvimento neoplásico, o qual o tumor escapa da resposta imunológica (HOFF *et al.*, 2013).

As estratégias imunossupressoras utilizadas pelas células tumorais para escapar da resposta imune podem acontecer por meio da modificação das moléculas de superfície, citocinas e fatores de transcrição, bem como pelo recrutamento de células imunossupressoras. Nota-se, resistência na destruição do sistema imune por células TCD8+ e *natural-killer* devido à alteração dos genes ou expansão de populações de celulares mieloides imunossupressoras que invalida a ação das efetoras imunológicas através da produção de interleucina-10. Isso ratifica a imunoedição que declara a associação da evolução tumoral com a resposta imune antitumoral acarretada pelo paciente (HOFF *et al.*, 2013).

A imunoterapia é uma proposta de terapia promissora para o câncer devido a sua baixa toxicidade, alta especificidade e potencial resposta de memória. Pode gerar resposta passiva de anticorpo monoclonal (AC), e também ativa para ação antitumoral *in vivo* (HOFF *et al.*, 2013; WAKABAYASHI *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2020).

Os AC tiveram seu uso para a terapêutica do câncer, em 1997, com o rituximabe, o qual identifica o CD20 das células B. O reconhecimento específico de proteínas tumorais pode ser feito pelos AC. Que desencadeiam ações da cascata de complemento para destruição direta das células cancerígenas ou atraindo regiões de fragmento cristalizável na superfície de fagócitos ou nas *natural-killer*, assim fagocitando ou gerando toxicidade direta para as células tumorais





(HOFF *et al.*, 2013). Os AC podem ser direcionados a alvos específicos como: CTLA-4, gene 3 de ativação linfocitária, PD-1/ PD-L1 (CARTER *et al.*, 2017).

As citocinas fazem comunicação intercelular no sistema imune atuando como fatores tróficos e de crescimento, com efeitos pleiotrópicos controlados por receptores específicos distribuídos nas células. O fator de necrose tumoral (TNF) pode ser citotóxico para algumas células tumorais, enquanto para outras pode ser utilizado como fator de crescimento e pode até não ter efeito. Logo, cada citocina age de uma forma dependendo da sua concentração, da célula-alvo e de ter ocorrido anteriormente ação de outra citocina. Outra forma de imunoterapia para o câncer seria a terapia celular adotiva, que se baseia na transferência ao paciente de uma população celular gerada ou desenvolvida *in vitro* com ação antitumoral (HOFF *et al.*, 2013).

O CPNPC foi considerado por um certo tempo não imunogênico ou não vulnerável a imunomediadores destruidores de células cancerígenas, principalmente por conta das tentativas falhas de imunomodulação através da interleucina-1, interferon e Bacillus Calmette-Guerin (WOLCHOK *et al.*, 2009; CARTER *et al.*, 2017). Entretanto, após alguns avanços científicos na área, em 2015, o nivolumabe e o pembrolizumabe, ambos AC, foram aprovados pelo FDA para o tratamento de CPNPC avançado (CARTER *et al.*, 2017).

No CPNPC há três modalidades de imunoterapia: vacina, imunomodulação através de AC e terapia alvo com AC. Em relação à vacina, ela é responsável por estimular a resposta imune à antígenos específicos ou compartilhados. Como por exemplo o antígeno associado ao melanoma 3 (MAGE-3), encontrado em cerca de 42% dos pacientes com câncer de pulmão, p53, gene supressor mutado, em cerca de 50% dos casos; e o gene do carcinoma de esôfago de células escamosas 1 (NY-ESO-1), antígeno encontrado em cerca de 30% dos pacientes (CARTER *et al.*, 2017). Em relação a este último, um estudo clínico fase 1, demonstrou que após a utilização da vacina com NY-ESO-1, dentre 10 pacientes, 9 alcançaram resposta imune e 3 pacientes tiveram a doença estabilizada (KAKIMI *et al.*, 2011).



Foi aprovado pela FDA o bevacizumabe e o ramucirumabe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão. O primeiro bloqueia a angiogênese e age diretamente contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e geralmente é administrado juntamente com carboplatina e paclitaxel em pacientes com CPNPC irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos. O segundo age contra o fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGF2) e comumente é associado a docetaxel para pacientes com CPNPC metastático em que a doença progrediu após uso de quimioterapia. Pacientes que possuem mutação no EGFR e/ou ALK podem receber ramucirumabe (CARTER *et al.*, 2017).

Em relação a imunomodulação através de anticorpos monoclonais, há como citado anteriormente o nivolumabe e pembrolizumabe, como agentes para tratamento em pacientes avançados de CPNPC. O uso do nivolumabe não requer testagem de PD-L1, enquanto o pembrolizumabe geralmente é utilizado quando há superexpressão do PD-L1. Em outubro de 2016, o pembrolizumabe foi aprovado para tratamento de primeira linha em CPNPC metastático em pacientes que possuem superexpressão de PD-L1 (CARTER *et al.*, 2017).

#### **2.4. PD-1 e PD-L1 no Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células**

O PD-1 é uma proteína transmembrana (com 23% de homologia com o CTLA-4, 15% de semelhança com cluster de diferenciação 28 (CD28) e 13% com o co-estimulador de células T induzidas) descoberta em 1992. Ele possui 228 aminoácidos da superfamília da imunoglobulina e uma modulação negativa de via de sinalização, que se manifesta em células T associadas à apoptose (WAKABAYASHI *et al.*, 2019).

O PD-1 é codificado pelo gene da proteína de morte celular programada 1 (PDCD1) e está presente em células dendríticas, células B e células T ativadas; já o PD-L1 se faz presente em células T e endoteliais, bem como em células cancerígenas. O PD-1 está localizado no cromossomo 2, membro da família da proteína B7/ cluster de diferenciação 8 (B7/CD8) e é





formado pelo domínio IgV extracelular com 20 aminoácidos, domínio transmembrana hidrofóbico, e uma cauda citoplasmática (DONG *et al.*, 2017; JIANG *et al.*, 2019).

O PD-1 pode gerar tanto respostas benéficas (diminuição da regulação de resultados ineficazes e manutenção da tolerância do sistema imune), quanto prejudiciais (crescimento das células malignas quando se está sob ação protetora) (HAN *et al.*, 2020). Este possibilita o desenvolvimento, o escape da imunidade e a avaliação do prognóstico do CPCNP e de outros tumores, como o de mama e o de células renais. A tolerância imunológica está vinculada ao PD-1 por meio da supressão de células do sistema imune que estão ativadas e associadas com seus ligantes, os quais são o PD-L1 e o ligante de morte programada 2 (PD-L2) (DONG *et al.*, 2017; JIANG *et al.*, 2019).

Em todas as células T ativadas existe uma certa expressão da proteína PD-1. O reconhecimento de antígenos pelo complexo MHC na célula induz o processo de inflamação que resulta na expressão de PD-1 no tecido. PD-L1 é expresso por células B, T, dendríticas e por macrófagos e o ligante tem sua manifestação em tumores sólidos como glioblastomas e CPNPC. O mecanismo de regulação da sinalização de PD-1 e de PD-L1 torna menos intensa a resposta imune nas células cancerígenas, servindo como facilitador da progressão tumoral (ALSAAB *et al.*, 2017; DONG *et al.*, 2017).

O PD-L1 é uma glicoproteína transmembrana com 290 aminoácidos que está localizado no cromossomo 9p24 e também, está presente em um ambiente abundante de células TCD8 ativas (TCD8+), que fazem a produção de fatores químicos, citocinas linfócito T auxiliar 1 (Th1) e interferons; esses últimos causam regulação positiva sobre o ligante. O PD-L1 opera como fator pró-tumorigênico por ligação com receptores e estimulação das sinalizações proliferativas não imunes e pode inibir a função de células T em tecidos periféricos (DONG *et al.*, 2017; JIANG *et al.*, 2019; HAN *et al.*, 2020). PD-L1 foi positivo em homens, tabagistas com CPNPC avançado



com invasão vascular, histologicamente com carcinoma de células escamosas e modificação do EFGR (HAN *et al.*, 2020).

Quando ocorre a associação de PD-1 com PD-L1, é inativada a sinalização do receptor de células T, o que mascara a proliferação dessas células, disponibiliza citocinas e permite a ação citotóxica. As pesquisas indicaram que a inibição de PD-1 e PD-L1 pode bloquear o avanço tumoral pelo impulso de células T mediada por PD-1, por meio da reprogramação do reconhecimento do sistema imune e a destruição das células tumorais (DONG *et al.*, 2017; YI *et al.*, 2018; JIANG *et al.*, 2019; WAKABAYASHI *et al.*, 2019; HAN *et al.*, 2020). Dessa forma, PD-1/PD-L1 são imunorreguladores negativos que proporcionam a fuga imunológica de células cancerígenas. Essa ligação entre o PD-1 e o PD-L1 dificulta a função das células T e dos linfócitos infiltrantes de tumor (TIL), em contrapartida, é favorável ao aumento da função das células T reguladoras imunossupressoras (DONG *et al.*, 2017).

O mecanismo do PD-1/PD-L1 invalida a fase efetora da resposta de célula T, a qual vai gerar a tolerância imunológica durante a regulação do limiar, atrapalhando, assim, a proliferação dessas células e viabilizando a apoptose das células ativadas. O eixo PD-1/PD-L1 desfosforila as moléculas dos receptores de células T, que acarreta o influxo de cálcio intracelular e conduz o sinal inibitório (DONG *et al.*, 2017).

Nota-se a expressão de PD-1, em células de glioma, quando há mutações da fosfatase homóloga à tensina (PTEN), o que desencadeia a ativação da via do inibidor de fosfatidilinositol - 3 - cinase (PIK3/AKT). Dessa forma, há um aumento da manifestação da molécula inibitória que altera as vias do EGFR. Por fim, a ativação dessa via eleva a expressão de Glut 1 promovendo o aumento da captação de glicose, o que acarreta a glicólise e a síntese proteica (DONG *et al.*, 2017).

A apoptose dos TIL é acarretada pelo envolvimento do PD-1/PD-L1. Os TILs aumentam a expressão do PD-L1 no microambiente tumoral e a interação do PD-1 com seu ligante aumenta



o nível de indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO), que consome triptofano e inibe seus metabólitos, desencadeando a inibição da ativação das células T e elevando o número de células T reguladoras (TREGS). O tipo tumoral PD-L1 positivo e TIL positivo tem maior probabilidade de sucesso com a terapia de bloqueio PD-1/PD-L1, já o tipo PD-L1 positivo e TIL negativo está predisposto a ter resistência a monoterapia de inibidores PD-1/PD-L1 e precisam da combinação com uma terapia adjuvante (DONG *et al.*, 2017; YI *et al.*, 2018; ZHU *et al.*, 2017).

Em células apresentadoras de antígenos (APC), o interferon tipo 1 e tipo 2 aumentam a expressão de PD-L1, que também está presente em macrófagos apresentadores de antígenos. Esse último está associado a níveis elevados de TIL CD4 e CD8 positivos. Essas correlações estão presentes nas células endoteliais microvasculares e na imunidade tumoral (EPPIHIMER *et al.*, 2002; GORDON *et al.*; 2017; JIANG *et al.*, 2019).

A mutação de PD-L1 e de EGFR orienta positivamente a expressão de PD-L1 e atrapalha a ativação de TIL. Isso acarreta em uma resposta deficiente ao tratamento anti-PD1/anti-PD-L1. No CPNPC foi verificado que os casos de mutação relacionada com o EGFR eram também portadores da mutação do KRAS, o qual elevou a estabilidade do RNA (ácido ribonucleico) mensageiro de PD-L1 pela via de sinalização da proteína quinase ativada por mitógenos ativadora de ERK (MEK-ERK) (YI *et al.*, 2018).

As TREGS são componentes de tolerância imunológica que estão presentes em pacientes com câncer de pulmão. Pesquisas demonstraram que a via PD-1/PD-L1 tem um papel fundamental na indução dessas TREGS, prejudicando a imunidade adaptativa do paciente. O PD-1 manifestado nas TREGS acelera a diferenciação de células TCD4+ em fatores de transição crítico de TREGS, que oculta a proliferação e a geração de citocinas por outras células T, inibindo a resposta específica imunológica do câncer (DONG *et al.*, 2017; YI *et al.*, 2018).

Na prática clínica é necessário a seleção detalhada dos pacientes para aplicação da terapia eixo PD-1/PD-L1 para identificar em quais casos tem probabilidade de responder a esse



tratamento e evitar os efeitos adversos. A imunohistoquímica (IHQ) é fundamental para verificar os pacientes que são viáveis para essa terapia alvo, porém o caráter heterogêneo de tumor com característica de PD-L1 pode gerar divergência entre a amostra de biópsia e o tecido que foi ressecado. A sensibilidade aumenta com a biópsia de múltiplos núcleos melhorando a acurácia na escolha desses pacientes; a expressão elevada de PD-L1 está associada a resposta efetiva da terapia anti-PD-1/anti-PD-L1 (YI *et al.*, 2018).

### **2.5. Anti-PD-1/Anti-PD-L1 no Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células**

A partir da descoberta da utilização dos *checkpoints* inibitórios em células tumorais, deu-se início a imunoterapia alvo. Ao inibir a ligação de PD-1 e PD-L1, não apenas a ativação do sistema imune aumenta, como também a ação do tumor diminui (PAUKEN *et al.*, 2015). Fármacos inibidores da via do PD-1 e de PD-L1 estão disponíveis para o tratamento do câncer, como o pembrolizumabe, nivolumabe, aterolizumabe, durvalumabe. O PD-1 é o alvo do nivolumab (AC PD-1 humanizado) e pembrolizumabe. O PD-L1 é alvo do aterolizumabe e durvalumabe (YU *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2020).

O AC IgG4 anti-PD-1 humanizado, nivolumabe (Optivo), foi aprovado pelo FDA em março de 2015 e pela ANVISA em agosto 2020, para tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células avançado refratário à quimioterapia (ANVISA, 2020; CARTER *et al.*, 2017). No Brasil, para pacientes com mutação de EGFR e ALK, deve-se inicialmente utilizar-se da medicação anti-EGFR e anti-ALK. Caso ocorra progressão da lesão, o nivolumabe está indicado (ANVISA, 2020).

Na fase 1 de estudo com nivolumabe, 129 pacientes com doença avançada foram tratadas com 3 doses do medicamento a cada 2 semanas e verificou-se que além de obterem resposta, a mediana da SG foi de 9.9 meses; além disso, pacientes que receberam dose de 3 mg/kg possuíam taxa de SG de 56% em 1 ano, 42% em 2 anos e 27% em 3 anos (GETTINGER *et al.*, 2015). Em



outros dois estudos com nivolumabe, CheckMate017 e CheckMate 057, foi confirmado o seu benefício em relação ao docetaxel, como segunda linha de tratamento em CPNPC avançado. Foi então aprovado para uso em outros tipos de CPNPC após esses resultados (BORGHAE *et al.*, 2015; BRAHMER *et al.*, 2015). Em pacientes que não possuem expressão positiva de PD-L1, não foi verificada diferença na SG entre o nivolumabe e o docetaxel (ETTINGER *et al.*, 2017). Apesar do teste para PD-L1 não ser requisito para prescrição do medicamento, o FDA aprovou o teste para verificar a expressão do PD-L1 no tumor, assim auxiliando no diagnóstico e terapêutica (KERR *et al.*, 2015; PHILLIPS *et al.*, 2015; ETTINGER *et al.*, 2017).

O AC IgG4 kappa anti-PD-1 humanizado, pembrolizumabe (Keytruda), foi aprovado pelo FDA em outubro de 2015 para pacientes com CPNPC com base nos resultados do estudo KEYNOTE-010 e em setembro de 2019 pela ANVISA (ANVISA, 2019; HERBST *et al.*, 2016; CARTER *et al.*, 2017). Através desse estudo foram avaliados pacientes com CPNPC que já haviam sido tratados e que possuíam pelo menos 1% das células com expressão de PD-L1. Pacientes receberam pembrolizumabe ou docetaxel a cada 3 semanas (HERBST *et al.*, 2016). A SG foi aumentada quando comparada à administração de docetaxel em ambas as doses feitas de pembrolizumabe, 10,4 meses para 2mg/kg e 12,7 meses para 10mg/kg (HERBST *et al.*, 2016). A sobrevida foi maior com pembrolizumabe em relação ao docetaxel quando os pacientes possuíam pelo menos 50% de expressão de PD-L1 nas células tumorais (HERBST *et al.*, 2016). O pembrolizumabe é utilizado em pacientes com mais de 50% de expressão de PD-L1 e com mutação negativa ou desconhecida para EGFR, ALK e ROS1 (ANVISA, 2019; ETTINGER *et al.*, 2017; FERRARA *et al.*, 2020).

O atezolizumabe (Tercenq) foi aprovado pela FDA em outubro de 2016 e pela ANVISA em novembro de 2017, e é um anti-PD-L1 (ANVISA, 2017; CARTER *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2020). Ele é regulamentado para tratamento de CPNPC metastático em que foi realizado inicialmente primeira-linha de tratamento de quimioterapia a base de platina e não





houve melhora e/ou redução do tumor (CARTER *et al.*, 2017). No Brasil, o uso de atezolizumabe é feito em pacientes com mutação de EGFR ou mutações tumorais ALK após ter sido feito inicialmente uso de terapia alvo nessas modificações (ANVISA, 2017).

A aprovação de atezolizumabe foi feita através dos resultados dos estudos OAK e POPLAR. No primeiro, pacientes que receberam atezolizumabe obtiveram uma mediana de SG de 13,8 meses em comparação com 9,6 meses para aqueles que fizeram tratamento com docetaxel (RITTMAYER *et al.*, 2017). No segundo estudo, a mediana de SG foi de 12,6 meses com o atezolizumabe, e de 9,7 meses com docetaxel (FEHRENBACHER *et al.*, 2016).

O durvalumabe (Infinzi) foi aprovado, no Brasil, pela ANVISA em setembro de 2020. É um AC humanizado contra o receptor de PD-L1, bloqueando-o e interagindo com o PD-1 para que o tumor não escape da ação imunológica. Serve como tratamento localizado adjuvante de CPNPC avançado e irressecável com cerca de 67% de eficácia. Verificou-se aumento de sobrevida de 6 meses em pacientes PD-L1 positivos. Os casos selecionados para o tratamento com durvalumabe são os que receberam quimioterapia em conjunto com a radioterapia e não tiveram evolução tumoral. Essa medicação pode gerar efeitos colaterais como fadiga, náusea, prurido, erupção cutânea, constipação e diarreia (ANVISA, 2020; GONG *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2020).

Segundo a Diretriz de Tratamento Oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica para tratamento de 1º linha de CPNPC avançado sem mutação dirigida, faz-se uso para PD-L1 < 1% ou desconhecido: platina associada a pemetrexede e pembrolizumabe a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de manutenção com pembrolizumabe e pemetrexede por 35 ciclos ou carboplatina associada a paclitaxel e bevacizumabe e atezolizumabe a cada 3 semanas por 4 ciclos, com posterior manutenção de atezolizumabe e bevacizumabe, para tumores não escamosos. O uso associado da quimioterapia de platina e do pembrolizumabe como primeira linha para casos de CPNPC não escamosos diminuiu em 23% o risco de morte. (YU *et al.*, 2019;



WANG *et al.*, 2020). Para tumores escamosos, utiliza-se carboplatina associada a paclitaxel e pembrolizumabe, a cada 3 semanas por 4 ciclos, com posterior manutenção com pembrolizumabe por 35 ciclos (FERREIRA *et al.*, 2021; WAKABAYASHI *et al.*, 2019). Em caso de tumores que possuem expressão de PD-L1 entre 1 e 40% ou > 50% utiliza-se as mesmas opções terapêuticas de PD-L1 <1% ou pembrolizumabe em monoterapia (FERREIRA *et al.*, 2021).

O estudo KEY-NOTE-189, fase 3, analisou a resposta de 616 pacientes que independente do status de PD-L1 foram randomizados em 2 grupos, um que fez uso de platina, pemetrexede e pembrolizumabe e outro com platina e pemetrexede (GANDHI *et al.*, 2018). Foi possível verificar um ganho de SG de 69% no primeiro grupo, enquanto o segundo grupo possuiu 49% de ganho, em 12 meses (GANDHI *et al.*, 2018). Verificou-se também a taxa de resposta de 48% versus 19% (GANDHI *et al.*, 2018). Em outro estudo, IMpower150, fase 3, com 1202 pacientes, observou-se um ganho de 19,2 na SG versus 14,7 meses quando comparado o uso de carboplatina, paclitaxel e bevacizumabe contra 3 outras drogas adicionadas a atezolizumabe (SOCINSKI *et al.*, 2018), dessa forma demonstrando a utilização das mesmas no CPNPC não-escamoso.

Justificando a utilização das drogas no CPNPC escamoso, há o estudo KEYNOTE-407 com 559 pacientes, que randomizou dois grupos independente do status de PD-L1, sendo o primeiro utilizou carboplatina, paclitaxel, pembrolizumabe e o outro carboplatina e paclitaxel. Verificou-se ganho de SG de 15,9 no primeiro grupo versus 11,3 meses no segundo grupo (CARTER *et al.*, 2017). Ademais, as taxas de resposta foram 58% e 38%, respectivamente. Pode-se ainda relatar os estudos KEYNOTE-042 e KEYNOTE-24. No primeiro, comparou-se entre os 1274 pacientes com PD-L1  $\geq 1\%$  a utilização do pembrolizumabe versus quimioterapia, e houve um ganho de 20 meses e 12,2 meses, respectivamente (MOK *et al.*, 2019). Já no segundo estudo, com 305 pacientes com PD-L1  $\geq 50\%$ , utilizou-se em um grupo pembrolizumabe versus outro



grupo com quimioterapia, pode-se notar ganho de 30 e 14,2 meses, respectivamente (RECK *et al.*, 2016).

A decisão da terapia de 2º linha ou linhas posteriores leva em consideração o esquema utilizado anteriormente, tipo histológico e efeitos colaterais. Em pacientes que utilizaram imunoterapia (anti-PD-1 e anti-PD-L1) na 1º linha de tratamento, a terapia posterior não deve incluir esses medicamentos, podendo-se optar por combinações com platina. A quimioterapia é o tratamento de escolha para esses pacientes, e o docetaxel garante um ganho de SG comparado a outros suportes clínicos (7 versus 4.6 meses;  $p=0,047$ ) (SHEPHERD *et al.*, 2000).

O estudo REVEL mostrou ganho na SG quando adicionado o ramucirumabe ao docetaxel, com 10,5 versus 9,1 meses ( $p=0,023$ ) (GARON *et al.*, 2014). O estudo LUME-lung 1 comparou o docetaxel e nintedanibe com a droga isolada, obtendo resultado de SG de 10,9 versus 7,9 meses (RECK *et al.*, 2014).

O ramucirumabe é um AC humano da imunoglobulina G1 com 446 aminoácidos, que afeta os receptores do VEGF por meio da inibição dos ligantes do receptor como VEGF-A, C e D. A afinidade com o domínio VEGF-2 é maior e ao longo do tratamento seus níveis diminuem. Relacionado ao bloqueio angiogênese e alteração da proliferação celular, essa medicação é abordada em conjunto com a quimioterapia como tratamento de segunda linha para CPNPC. Apresentou benefício na sobrevida livre de progressão da patologia. No que se refere a efeitos adversos o paciente pode apresentar fadiga, leucopenia, cefaleia, diarreia e inapetência (COOPER, *et al.*, 2016).

Pacientes que não fizeram tratamento com pemetrexede isolado, quando possuem histologia não-escamosa, podem fazer uso do mesmo (HANNA *et al.*, 2004). Pacientes com histologia escamosa podem considerar o uso de afatinibe por conta do ganho de SG em comparação com erlotinibe, 7,9 versus 6,8 meses ( $p=0,0077$ ), respectivamente, no estudo LUXLung (SORIA *et al.*, 2015).





O pemetrexede é um antagonista de folatos (transfere uma unidade de carborno às purinas e timinas) e quando sua metabolização é interrompida, há uma síntese inapropriada de ácido desoxirribonucleico (DNA), a qual gera falha no crescimento tumoral (TOMASINI *et al.*; 2016). Na prática clínica o pemetrexede já tem exibido vantagens não só em terapia associada com o pembrolizumabe e a carboplatina para tratamento de CPNPC metastático, como também de forma isolada (GONG *et al.*, 2018; TOMASINI *et al.*, 2016). Essa medicação apresentou atividade citotóxica e ação inibitória, mas com fatores positivos para mutações oncogênicas do EGFR, ALK, ROS1, KRAS. A resistência dessa medicação em pacientes com CPNPC foi devido a prevenção elevada da apoptose celular em células A549 com protetores flavina redutase e calreticulina, mas também, por meio da expressão de microRNAs como biomarcadores da eficácia desse tratamento e da alteração do volume corpuscular médio dos eritrócitos para ratificar o benefício do pemetrexede para os pacientes com CPNPC (GONG *et al.*, 2018).

Ainda considerando opções de imunoterapia para CPNPC, é importante ressaltar que um número significativo de pacientes com CPNPC possui mutação no EGFR, especialmente aqueles em que são mulheres, não fumantes, asiáticos e que possuem tipo histológico de adenocarcinoma (ZHAO *et al.*, 2019). Diversos estudos têm envolvido o uso citotóxico dos inibidores de tirosina quinase EGFR (TKIs). Foram desenvolvidos então: erlotinibe, gefinitibe e icotinibe (primeira geração); dacomitinibe e afatinibe (segunda geração) e osimertinibe (terceira geração) e a maioria foi estabelecida como primeira linha de tratamento (ETTINGER *et al.*, 2017).

O afatinibe é o inibidor de EGFR e bloqueador da família ErbB. Foi aprovado em 2013 para o tratamento de CPNPC avançado e é usado como terapia de primeira linha em casos de deleção do exon 19 ou mutação do exon 21, e como tratamento de segunda linha para casos de ineficácia de quimioterapia à base de platina em carcinomas de células escamosas avançados. Esse medicamento mostrou ser eficaz em tumores com mutação T790M e com uma sobrevida



livre de progressão mais longa em mutações do EGFR. Em relação aos efeitos colaterais foi verificada alterações cutâneas e diarreia (YANG *et al.*, 2017).

O osimertinibe e gefitinibe aliado à quimioterapia à base de pemetrexede trouxeram uma melhor taxa de SG e taxa de sobrevida livre da doença para pacientes avançados de CPNPC com mutação de EGFR (ZHAO *et al.*, 2019). Os tratamentos diferem em dois tipos de mutações mais comuns do EGFR: deleção do subgrupo do exon 19 (osimertinibe) e o subgrupo Leu858Arg (quimioterapia à base de pemetrexede). Vale ressaltar que tratamento combinados levam a uma maior toxicidade (ZHAO *et al.*, 2019). Um estudo que fez a comparação do erlotinibe versus erlotinibe mais bevacizumabe verificou que o tratamento combinado demonstrou uma melhor taxa de sobrevida livre da doença. Porém, o tratamento combinado causou mais efeitos adversos grau 3 ou mais (ZHAO *et al.*, 2019).

Os inibidores de PD-1 e do PD-L1 estão se transformando na principal terapia para tumores sólidos devido seu êxito e poucos eventos adversos em comparação às outras terapias. Essas medicações podem gerar efeitos adversos, e frequentemente estão associadas à órgãos endócrinos e pele, seguidos de trato gastrointestinal e trato pulmonar. Efeitos renais e hepáticos são raros. Ademais foram reportados, efeitos adversos no coração, sangue e nervos (SUN *et al.*, 2019).

Dos efeitos adversos endócrinos mais frequentes foi possível verificar a disfunção da tireoide, sendo esse efeito detectado geralmente 3-4 semanas depois da intervenção da droga, o hipertireoidismo cursando de início rápido e o hipotireoidismo se desenvolvendo em um tempo maior (O'MALLEY *et al.*, 2017; SUN *et al.*, 2019). Entre os dermatológicos, pode-se ressaltar, a erupção cutânea e prurido; no que se refere a efeitos gastrintestinais foram documentados colite (dor abdominal, febre e alterações das fezes), a qual tem consequências fatais como perfuração do trato gastrointestinal, isquemia ou megacólon tóxico; e diarreia (aumento do número de fezes por dia) que pode ser uma manifestação da colite ou um efeito colateral induzido pelos inibidores



do ponto de verificação, a qual pode gerar colapso hemodinâmico (WAKABAYASHI *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2020).

Já em relação aos efeitos hepáticos, a função hepática pode estar alterada e isso é percebido pela elevação TGO e TGP. Os pacientes podem apresentar também miocardite, miosite e miastenia gravis, uveíte e insuficiência adrenal primária (WAKABAYASHI *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2020).

A inibição da via do PD-1 pode acarretar toxicidade autoimune, resultando por exemplo em pneumonite autoimune. A vulnerabilidade referente à toxicidade em pacientes com CPNPC se dá principalmente em pacientes com idade mais avançada e comorbidades (PILLAI *et al.*, 2018). Entretanto, quando comparados com a quimioterapia, os anti-PD-1 e anti-PD-L1 possuíram melhor tolerabilidade, em pacientes com CPNPC avançado (NISHIJIMA *et al.*, 2017).

A presença dos efeitos adversos do anti-PD-1/PD-L1 pode ser minimizada. Nos efeitos dermatológicos, isto pode ser feito por meio do uso de roupas largas, evitar banhos quentes, usar sabonetes sem perfume, aplicar protetor solar. Nos gastrointestinais, é necessário o uso de imunossupressores como o infliximabe, que neutraliza o TNF, e pela hidratação. Para manifestações hepáticas são usados esteróides ou o paciente deve ser encaminhado para biópsia hepática. O tratamento da pneumonite é realizado com corticosteróides, ciclofosfamida e infliximabe. A miocardite é tratada com esteróides e imunossupressores. As alterações endócrinas, com reposição hormonal. Os distúrbios neuromusculares são amenizados com esteroides, plasmaférese e imunoglobulinas intravenosas. A uveíte também é tratada com esteróides (WAKABAYASHI *et al.*, 2019).

Foram verificadas falhas na terapia dos pontos de controle. A principal é a resistência primária, em que o câncer evolui após a resposta inicial. Esse mecanismo é favorecido por agentes intrínsecos e extrínsecos do ambiente tumoral. A resistência intrínseca ocorre pela perda de neoantígenos, mudanças na apresentação do antígeno devido a alteração do MHC, genes



imunossupressores com defeito e infiltração das células imunes e mudança na sua função. Nos fatores extrínsecos, ocorre a expressão das células TREGS, supressoras derivadas de mieloide, macrófagos M2 (WAKABAYASHI *et al.*, 2019).

A resistência imunológica relacionada com o PD-1 é vigiada pela suprarregulação de PI3K-AKT quinase, mas também, pela secreção de interferon gama. Essa resistência pode ser de imunologia inata ou adaptativa. (ALSAAB *et al.*, 2017). Ainda, estudos relatam que mutações no gene da proteína janus quinase 1 e 2 (JAK1/JAK2) neutraliza o tumor diante do efeito matador do interferon e acarreta resistência ao PD-1. Além disso, a mutação na microglobulina beta 2 (B2M) bloqueia a análise das células TCD8+, gera resistência anti-PD1, e em tumores grandes foi percebida a existência no sangue de células T killer Ki67 positivas e isso impulsionava a resistência. (LI *et al.*, 2019).

### 3. CONCLUSÃO

O câncer de pulmão é um desafio para a saúde pública do mundo. Atualmente configura-se como a principal causa de morte dentre as neoplasias malignas: 90% dos casos de câncer de pulmão são diagnosticados acima de 55 anos e comumente em estágios avançados, onde tanto a heterogeneidade do tumor quando a dificuldade no acesso aos exames de diagnósticos, implicam em um complexo plano terapêutico.

A imunoterapia é uma proposta promissora para o CPNPC pois quando comparada a outras terapias, ela possui baixa toxicidade, alta especificidade e potencial resposta de memória.

Através desse estudo, foi verificado que o PD-1/PD-L1 funcionam como biomarcadores com ação imunorreguladora negativa, os quais proporcionam a fuga imunológica de células cancerígenas. Ademais, pôde-se inferir que o uso de anti-PD-1 e anti-PD-L1, não apenas ativariam o sistema imune, como também melhoraria SG e taxa de sobrevida livre de doença em pacientes com CPNPC avançado.



O teste para PD-L1 foi aprovado pelo FDA para verificar a expressão do mesmo no tumor, entretanto ele não é obrigatório para início do tratamento. Porém, sua utilização é benéfica para o paciente, visto que direciona a terapêutica.

Essa terapia possui efeitos adversos, sendo os mais frequentes as disfunções tireoidianas, seguida de alterações dermatológicas, trato gastrointestinal e pulmonar. No entanto, essas podem ser minimizadas com a verificação ativa nos exames laboratoriais seriados, a utilização de medicamentos e orientações quanto a hábitos de vida.

Ademais, há também a resistência encontrada em alguns pacientes que fazem uso do anti-PD-1 e anti-PD-L1, geralmente, em pacientes com idade mais avançada. Devido a isso, se faz imprescindível a escolha individualizada do plano terapêutico para cada paciente.

Por fim, conclui-se que a terapia convencional para CPNPC (quimioterapia, radioterapia e ressecção cirúrgica) poderá ser amplamente substituída ou aliada a terapia alvo, para obtenção com melhores benefícios.



## REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Imfinzi**. Brasil, 2019. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351112555201708/?nomeProduto=Imfinzi>>. Acesso em: 30 de maio, 2021.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Keytruda**. Brasil, 2019. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351643945201574/?nomeProduto=keytruda>>. Acesso em: 30 de maio, 2021.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Opdivo**. Brasil, 2019. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?nomeProduto=OPDIVO>>. Acesso em: 30 de maio, 2021.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Tecentriq**. Brasil, 2019. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351102551201639/?nomeProduto=Te centriq>>. Acesso em: 30 de maio, 2021.

ALSAAB, Hashem O. et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome. **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 561, 2017. Disponível < doi: 10.3389 / fphar.2017.00561>. Acesso em: 1 de maio, 2021.

ARAUJO, Luiz Henrique et al. Câncer de pulmão no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 1, p. 55-64, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/s180637562017000000135>>. Acesso em: 16 de abril, 2021.

ARBOUR, Kathryn C.; RIELY, Gregory J. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. **Jama**, v. 322, n. 8, p. 764-774, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2019.11058>>. Acesso em: 17 de novembro, 2020.

BARROS, João Adriano et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 3, p. 221-227, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S180637132006000300008>>. Acesso em: 16 de abril, 2021.





BORGHAEI, Hossein et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non– small-cell lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 17, p.1627-1639, 2015. Disponível < <https://doi.org/10.1056/nejmoa1507643>>. Acesso em: 8 de maio, 2021.

BRAHMER, Julie et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non–smallcell lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 2, p. 123-135, 2015. Disponível < <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504627>>. Acesso em: 8 de maio, 2021.

CARTER, Brett W. et al. Immunotherapy in Non–Small Cell Lung Cancer Treatment. **Journal of thoracic imaging**, v. 32, n. 5, p. 300-312, 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000291>>. Acesso em: 16 de abril, 2021.

COOPER, Maryann R. et al. Profile of ramucirumab in the treatment of metastatic non-smallcell lung cancer. **OncoTargets and therapy**, v. 9, p. 1953, 2016. Disponível < doi: 10.2147/OTT.S80239 >. Acesso em: 07 de maio, 2021.

DONG, Yinan; SUN, Qian; ZHANG, Xinwei. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 2, p. 2171, 2017. Disponível < doi: 10.18632/oncotarget.13895 >. Acesso em: 30 de abril, 2021.

DUMA, Narjust; SANTANA-DAVILA, Rafael; MOLINA, Julian R. Non–small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2019. p. 1623-1640. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>>. Acesso em: 16 de abril, 2021.

EPPIHIMER, Michael J. et al. Expression and regulation of the PD-L1 immunoinhibitory molecule on microvascular endothelial cells. **Microcirculation**, v. 9, n. 2, p. 133-145, 2002. <https://doi.org/10.1038/sj.mn.7800123>. Acesso em: 30 de maio, 2021.

ETTINGER, David S. et al. Non–small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 15, n. 4, p. 504-535, 2017. Disponível < <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0050> >. Acesso em: 12 de maio, 2021.

FARIA, Nasim; SABATH, Bruce R.; EAPEN, George A. Lung Cancer. **Med Clin North Am**. 2019 May;103(3):463-473. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.006. PMID: 30955514.





FEHRENBACHER, Louis 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**, v. 387, n. 10030, p. 1837-1846, 2016. Disponível < [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00587-0) >. Acesso em: 8 de maio, 2021.

FERRARA, Roberto et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2020. Disponível < <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013257.pub3> >. Acesso em: 15 de maio, 2021.

FERREIRA, Carlos Gil Moreira et al. Pulmão de não-pequenas células: doença avançada. **Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**. 2021. Disponível < [https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/8.%20Diretrizes%20SBOC%202021%20-%20Pulm%C3%A3o%20NSCLC%20avan%C3%A7ado%20FINAL.pdf](https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/8.%20Diretrizes%20SBOC%202021%20-%20Pulm%C3%A3o%20NSCLC%20avan%C3%A7ado%20FINAL.pdf) >. Acesso em: 8 de maio, 2021.

GANDHI, Leena et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. **New England journal of medicine**, v. 378, n. 22, p. 2078-2092, 2018. Disponível < [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00587-0) >. Acesso em: 8 de maio, 2021.

GARON, Edward 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. **The Lancet**, v. 384, n. 9944, p. 665-673, 2014. Disponível < [https://doi.org/10.1016/s01406736\(14\)60845-x](https://doi.org/10.1016/s01406736(14)60845-x) >. Acesso em: 8 de maio, 2021

GETTINGER, Scott 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**, v. 33, n. 18, p. 2004, 2015. Disponível < <https://doi.org/10.1200/jco.2014.58.3708> >. Acesso em: 8 de maio, 2021.

GOEBEL, Cherylle et al. Diagnosis of non-small cell lung cancer for early stage asymptomatic patients. **Cancer Genomics-Proteomics**, v. 16, n. 4, p. 229-244, 2019. Disponível < <https://doi.org/10.21873/cgp.20128> >. Acesso em: 30 de maio, 2021.



GORDON, Sydney R. et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. **Nature**, v. 545, n. 7655, p. 495-499, 2017. Disponível < DOI: 10.1038/nature22396 >. Acesso em: 30 de maio, 2021.

GLOBAL CANCER OBSERVATORY. **Estimated Number of deaths in 2019, worldwide, both sexes, all ages**. França, 2018. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 16 de novembro, 2020.

GONG, Jun et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 6, n. 1, p. 1-18, 2018. Disponível < doi: 10.1186 / s40425-018-0316-z >. Acesso em: 07 de maio, 2021.

HAN, Yanyan; LIU, Dandan; LI, Lianhong. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. **American journal of cancer research**, v. 10, n. 3, p. 727, 2020. Disponível < doi: PMC7136921 >. Acesso em: 1 de maio, 2021.

HANNA, Nasser et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. **Journal of clinical oncology**, v. 22, n. 9, p. 1589-1597, 2004. Disponível <<https://doi.org/10.1200/jco.2004.08.163>>. Acesso em: 8 de maio, 2021.

HERBST, Roy S. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1 positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1540-1550, 2016. Disponível < [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01281-7)>. Acesso em: 8 de maio, 2021.

HOFF, Paulo Marcelo Gehm et al. Tratado de oncologia. 2013.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estatísticas de câncer**. Brasil, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 16 de novembro, 2020.

JIANG, Yongshuai et al. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 15, n. 5, p. 1111-1122, 2019. Disponível < doi: 10.1080 / 21645515.2019.1571892 >. Acesso em: 1 de maio, 2021.

KAKIMI, Kazuhiro et al. A phase I study of vaccination with NY-ESO-1f peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1



antigen. **International journal of cancer**, v. 129, n. 12, p. 2836-2846, 2011. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/ijc.25955>>. Acesso em: 16 de abril, 2021.

KERR, Keith M. et al. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry in lung cancer: in what state is this art?. **Journal of thoracic oncology**, v. 10, n. 7, p. 985-989, 2015. Disponível < <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000526> >. Acesso em: 15 de maio, 2021.

KRIST, Alex H. et al. Screening for lung cancer: US preventive services task force recommendation statement. **JAMA**, v. 325, n. 10, p. 962-970, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>>. Acesso em: 16 de abril, 2021.

LI, Jing; GU, Jian. PD-L1 expression and EGFR status in advanced non-small-cell lung cancer patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors: a meta-analysis. **Future Oncology**, v. 15, n. 14, p. 1667-1678, 2019. Disponível em: < 10.2217 / fon-2018-0639 >. Acesso em: 16 de novembro, 2020.

LIM, Wanyin et al. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. **Quantitative imaging in medicine and surgery**, v. 8, n. 7, p. 709, 2018. Disponível em: < <https://doi.org/10.21037/qims.2018.08.02>>. Acesso em: 16 de abril, 2021.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo 2009**. Escassez e fatura: distribuição da oferta de equipamentos de diagnóstico por imagem no Brasil. Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2009. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br>>.

MOK, Tony SK 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. **The Lancet**, v. 393, n. 10183, p. 1819-1830, 2019. Disponível <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32409-7)>. Acesso em: 8 de maio, 2021.

NISHIJIMA, Tomohiro F. et al. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy in patients with advanced cancer: a meta-analysis. **The oncologist**, v. 22, n. 4, p. 470, 2017. Disponível < <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0419>>. Acesso em: 8 de maio, 2021.



O'MALLEY, Grenye et al. Rapid evolution of thyroid dysfunction in patients treated with nivolumab. **Endocrine Practice**, v. 23, n. 10, p. 1223-1231, 2017. Disponível <<https://doi.org/10.4158/ep171832.or>>. Acesso em: 12 de maio, 2021.

PAUKEN, Kristen E.; WHERRY, E. John. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. **Trends in immunology**, v. 36, n. 4, p. 265-276, 2015. Disponível < doi: 10.1016 / j.it.2015.02.008 >. Acesso em: 1 de maio, 2021.

PAZ-ARES, Luis et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non–small-cell lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 21, p. 2040-2051, 2018. Disponível < <https://doi.org/10.1056/nejmoa1810865> >. Acesso em: 8 de maio, 2021.

PILLAI, Rathi N. et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non–small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. **Cancer**, v. 124, n. 2, p. 271-277, 2018. Disponível < <https://doi.org/10.1002/cncr.31043> >. Acesso em: 8 de maio, 2021.

PHILLIPS, Therese et al. Development of an automated PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay for non–small cell lung cancer. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology*, v. 23, n. 8, p. 541, 2015. Disponível < <https://doi.org/10.1097/pai.0000000000000256> >. Acesso em: 15 de maio, 2021.

RECK, Martin 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**, v. 15, n. 2, p. 143-155, 2014. Disponível < [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70586-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70586-2)>. Acesso em: 8 de maio, 2021.

RECK, Martin et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. **N engl J med**, v. 375, p. 1823-1833, 2016. Disponível < <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774>>. Acesso em: 8 de maio, 2021.

RITTMEYER, Achim 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. **The Lancet**, v. 389, n. 10066, p. 255-265, 2017. Disponível < [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32517-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32517-x) >. Acesso em: 8 de maio, 2021.

SÃO PAULO. Secretaria de Saúde. Fundação Oncocentro de São Paulo. São Paulo, 2015. Disponível em: <http://fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/tabnet>



SHEPHERD, Frances A. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 10, p. 2095-2103, 2000. Disponível < <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.10.2095>>. Acesso em: 8 de maio, 2021.

SOCINSKI, Mark A. et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 24, p. 2288-2301, 2018. Disponível < <https://doi.org/10.1056/nejmoa1716948>>. Acesso em: 8 de maio, 2021.

SORIA, Jean-Charles et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. **The lancet oncology**, v. 16, n. 8, p. 897-907, 2015. Disponível < [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00006-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00006-6)>. Acesso em: 8 de maio, 2021.

SUI, Hongshu et al. Anti-PD-1/PD-L1 therapy for non-small-cell lung cancer: toward personalized medicine and combination strategies. **Journal of immunology research**, v. 2018, 2018. Disponível < doi: 10.1155 / 2018/6984948 >. Acesso em: 17 de novembro, 2020.

SUN, Xiaoying et al. Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1 inhibitors for non-small cell lung cancer: a PRISMA systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2019. Disponível < <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5701-6>>. Acesso em: 8 de maio, 2021.

TOMASINI, Pascale et al. Pemetrexed for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer: latest evidence about its extended use and outcomes. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 8, n. 3, p. 198-208, 2016. Disponível em: < <https://doi.org/10.1177/1758834016644155>>. Acesso em: 30 de maio, 2020.

TSOUKALAS, Nikolaos et al. PD-1 and PD-L1 as immunotherapy targets and biomarkers in non-small cell lung cancer. **Journal of BUON**, v. 24, n. 3, p. 883-888, 2019. Disponível em: <<https://www.jbuon.com/archive/24-3-883.pdf>>. Acesso em: 16 de novembro, 2020.

WAKABAYASHI, Grace et al. Development and clinical applications of cancer immunotherapy against PD-1 signaling pathway. **Journal of biomedical science**, v. 26, n. 1, p. 1-13, 2019. Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0588-8>>. Acesso em: 16 de abril, 2021.





WALTER, Joan E. et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 7, p. 907-916, 2016. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30069-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30069-9) >. Acesso em: 16 de abril, 2021.

WALTER, Joan E. et al. New subsolid pulmonary nodules in lung cancer screening: the NELSON trial. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 13, n. 9, p. 1410-1414, 2018. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.006> >. Acesso em: 16 de abril, 2021.

WANG, Chengdi et al. The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. **Journal of cellular physiology**, v. 235, n. 5, p. 4913-4927, 2020. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/jcp.29371> >. Acesso em: 16 de abril, 2021.

WOLCHOK, Jedd D. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. **Clinical cancer research**, v. 15, n. 23, p. 7412-7420, 2009. Disponível em: < <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-1624> >. Acesso em: 16 de abril, 2021.

WOOD, Douglas E. et al. Lung cancer screening, version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 16, n. 4, p. 412-441, 2018. Disponível em: < <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0020> >. Acesso em: 16 de abril, 2021.

YANG, Zuyao et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. **International journal of cancer**, v. 140, n. 12, p. 2805-2819, 2017. Disponível < doi: 10.1002/ijc.30691 >. Acesso em: 07 de maio, 2021.

YI, Ming et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors. **Molecular cancer**, v. 17, n. 1, p. 1-14, 2018. Disponível < doi: 10.1186 / s12943-018-0864-3 >. Acesso em: 1 de maio, 2021.

YOUSAF-KHAN, Uraujh et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. **Thorax**, v. 72, n. 1, p. 48-56, 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208655> >. Acesso em: 16 de abril, 2021.

YU, Hui et al. PD-L1 expression in lung cancer. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 11, n. 7, p. 964-975, 2016. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.014> >. Acesso em: 17 de novembro, 2020.



YU, Yunfang et al. Association of survival and immune-related biomarkers with immunotherapy in patients with non–small cell lung cancer: a meta-analysis and individual patient–level analysis. **JAMA network open**, v. 2, n. 7, p. e196879-e196879, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6879>>. Acesso em: 16 de abril, 2021.

XIA, Liliang; LIU, Yuanyong; WANG, Ying. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced Non-Small-Cell lung cancer: current status and future directions. **The oncologist**, v. 24, n. Suppl 1, p. S31, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-io-s1-s05>>. Acesso em: 16 de abril, 2021.

ZENG, Tian et al. Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 treatments in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology**, v. 47, n. 1, p. 4194-4201, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1687499>>. Acesso em: 16 de novembro, 2020.

ZHAO, Yi et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. **Bmj**, v. 367, 2019. Disponível < <https://doi.org/10.1136/bmj.15460>>. Acesso em: 12 de maio, 2021.

ZHU, Jianwei et al. Immunotherapy (excluding checkpoint inhibitors) for stage I to III nonsmall cell lung cancer treated with surgery or radiotherapy with curative intent. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2017. Disponível < <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011300.pub2>>. Acesso em: 15 de maio, 2021.

