



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RAQUEL FILIPA DA CRUZ NUNES

***CANCRO DO PULMÃO: SEGURANÇA DA IMUNOTERAPIA EM
DOENTES COM PATOLOGIA AUTOIMUNE***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. DANIELA SOFIA MADAMA SANTOS SILVA

PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL SILVA ROBALO CORDEIRO

MAIO/2020

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

***CANCRO DO PULMÃO: SEGURANÇA DA IMUNOTERAPIA EM DOENTES COM
PATOLOGIA AUTOIMUNE***

***LUNG CANCER: SAFETY OF IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH
PREEXISTING AUTOIMMUNE DISEASE***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Autores:

Raquel Filipa da Cruz Nunes¹

Dra. Daniela Sofia Madama Santos Silva^{1,2}

Prof. Doutor Carlos Manuel Silva Robalo Cordeiro^{1,2}

Afiliação:

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico:

raquelcruznunes@gmail.com

ÍNDICE

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	3
RESUMO	5
INTRODUÇÃO	7
MÉTODOS	9
RESULTADOS.....	10
I. CANCRO DO PULMÃO	10
II. IMUNOTERAPIA.....	12
III. IMUNOTERAPIA - INDICAÇÕES NO TRATAMENTO DE CANCRO DO PULMÃO..	14
1. CPNPC metastizado – tratamento de 1ª linha.....	14
2. CPNPC metastizado – tratamento de 2ª linha ou linhas posteriores.....	16
3. CPNPC localmente avançado	16
4. CPPC metastizado – tratamento de 1ª linha.....	16
5. CPPC metastizado – tratamento de 3ª linha ou linhas posteriores	17
IV. EVENTOS ADVERSOS DA IMUNOTERAPIA COM ICIs.....	18
V. TERAPÊUTICA IMUNOSSUPRESSORA E EFICÁCIA DOS ICIs.....	22
VI. IMUNOTERAPIA E DOENÇAS AUTOIMUNES	25
VII. UTILIZAÇÃO DE ICIs EM DOENTES COM PATOLOGIA AUTOIMUNE.....	27
1. Anti-CTLA-4 no tratamento de melanoma metastizado em doentes com DA	27
2. Anti-PD-1 no tratamento de melanoma metastizado em doentes com DA	29
3. Imunoterapia no tratamento de cancro em doentes com DA	30
4. Anti-PD-(L)1 no tratamento de cancro do pulmão em doentes com DA.....	33
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	35
AGRADECIMENTOS	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
APC	<i>Antigen-Presenting Cell / Célula Apresentadora de Antígenos</i>
AR	Artrite Reumatóide
CPNPC	Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células
CPPC	Cancro do Pulmão de Pequenas Células
CS	Corticoterapia Sistémica
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4</i>
DA	Doença Autoimune
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DM	Diabetes Mellitus
DMARDs	<i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EM	Esclerose Múltipla
FA	Fibrilhação Auricular
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPA	Granulomatose com Poliangeíte
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor-type 2</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HTA	Hipertensão Arterial
ICI	Inibidor de Checkpoints Imunológicos
IrAE	<i>Immune-related Adverse Events</i>
ITC	Inibidores de Tirosina-Cinase
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex / Complexo Major de Histocompatibilidade</i>
PD-1	<i>Programmed cell Death Protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PS	<i>Performance status</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial / Ensaio Clínico Randomizado Controlado</i>

REISAMIC	<i>Registry of Severe Adverse Events of Immunomodulating Monoclonal Antibodies in Oncology</i>
ROS-1	<i>Proto-oncogene tirosine-protein kinase</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computorizada
TCR	<i>T-Cell Receptor</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TPS	<i>Tumor Proportion Score</i>

RESUMO

O cancro do pulmão é uma das principais causas de morte por doença oncológica a nível mundial, sendo frequentemente diagnosticado em estadios avançados da doença e permanecendo com um prognóstico desanimador.

A imunoterapia consiste na utilização de anticorpos Inibidores de Checkpoints Imunológicos (ICIs), de forma a reativar as células T e a utilizar a resposta imunitária do doente como estratégia anti-tumoral. É um tratamento em expansão que veio alterar a abordagem e outcomes de vários tipos de cancro, nomeadamente cancro do pulmão, apresentando atualmente diversas indicações.

Os doentes diagnosticados com cancro e que sofrem de uma patologia autoimune pré-existente têm sido ativamente excluídos dos ensaios clínicos com ICIs, devido a preocupações relacionadas com um potencial maior risco de desenvolverem eventos adversos imunomediados (irAEs - immune-related adverse events) ou exacerbações da sua doença de base.

Esta exclusão resultou numa importante falta de informação relativamente à segurança desta opção terapêutica neste grupo considerável de doentes, deixando os clínicos sem dados objetivos que sirvam de apoio à sua decisão na abordagem destes doentes. No entanto, alguns estudos recentes reportam evidência crescente de que a terapêutica com ICIs poderá ser considerada em alguns doentes com patologia autoimune.

Palavras-chave: Cancro do Pulmão; Imunoterapia; Doenças Autoimunes; Segurança

ABSTRACT

Lung cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide. It is frequently diagnosed in advanced stages, therefore remaining with a poor prognosis.

Immunotherapy with Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) allows the reactivation of T cells, harnessing the immune system to fight against the tumor. It is an expanding treatment and it has revolutionized the approach and outcomes of various types of cancer, including lung cancer.

Patients diagnosed with cancer who also have an active preexisting autoimmune disease have been actively excluded from clinical trials of ICIs due to concerns related to a potential heightened risk for treatment-induced irAEs or an exacerbation of the underlying autoimmune disease.

This exclusion resulted in a significant knowledge gap regarding the safety of this class of medications in this substantial group of patients, leaving the physicians with a lack of objective data to support their decision-making when approaching these patients. Nonetheless, some recent studies report emerging evidence suggesting that ICIs may be considered in some patients with autoimmune disease.

Keywords: *Lung Cancer; Immunotherapy; Autoimmune diseases; Safety*

INTRODUÇÃO

Durante várias décadas, a ressecção cirúrgica, a radioterapia e a quimioterapia foram as únicas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de vários tipos de cancro, nomeadamente para o cancro do pulmão. No entanto, a mortalidade derivada de doenças oncológicas permaneceu elevada, principalmente em tumores metastizados.¹ As terapêuticas dirigidas com Inibidores de Tirosina-Cinase (ITC) surgiram mais tarde e revelaram-se vantajosas; no entanto, apenas são aplicáveis em doentes que apresentem determinadas alterações génicas, existindo grande potencial de desenvolvimento de resistência ao tratamento.

A imunoterapia, particularmente a utilização de Inibidores de Checkpoints Imunológicos (ICIs), veio revolucionar o tratamento de múltiplos tumores sólidos em estadio avançado, nomeadamente melanoma, carcinoma pulmonar de não-pequenas células (CPNPC) e carcinoma urotelial.² As células tumorais têm a capacidade de evasão às células do sistema imunitário, nomeadamente recorrendo aos checkpoints imunológicos (CTLA-4 e PD-1/ PD-L1), que são proteínas de superfície dos linfócitos (ou os seus ligandos) que inibem a sua ativação.¹ No microambiente tumoral, as células tumorais produzem quantidades elevadas do ligando PD-L1 e os linfócitos apresentam uma elevada expressão destes recetores de superfície, pelo que se encontram inativados e não funcionantes. Com a utilização de ICIs, anticorpos antagonistas dirigidos a estas moléculas, é possível reativar os linfócitos para que possam retomar a sua atividade anti-tumoral.¹

Através da sua ação no sistema imunitário, os ICIs estão associados à ocorrência de eventos adversos imunologicamente mediados (irAEs - immune-related adverse events), mais frequentes a nível da pele, trato gastrointestinal, fígado, pulmões e glândulas endócrinas, podendo, no entanto, afetar qualquer órgão.³ Apesar de os mecanismos imunológicos envolvidos não se encontrarem devidamente esclarecidos, a reativação do sistema imunitário contra o tumor provoca uma disrupção da tolerância imunológica aos antígenos-self, com consequente lesão de tecidos saudáveis.⁴

Os doentes com patologia autoimune ativa têm sido excluídos dos ensaios clínicos que envolvem a utilização de ICIs no tratamento de cancro, devido a receios relacionados com a exacerbação da sua doença bem como com um potencial maior risco de desenvolverem irAEs, nomeadamente de maior severidade. Este facto criou uma lacuna significativa no conhecimento sobre a segurança e eficácia deste tratamento nestes doentes.

Este trabalho tem como objetivo sumariar os dados existentes relativamente à segurança da imunoterapia com ICIs em doentes oncológicos com patologia autoimune pré-existente, de forma a esclarecer se estes receios são justificados e suportados por evidência clínica, se é possível identificar indivíduos cujos benefícios do tratamento sejam superior aos riscos, bem

como explorar a possibilidade de ser ponderada a utilização desta opção terapêutica, de forma segura, neste grupo particular de doentes.

MÉTODOS

A elaboração do presente artigo de revisão sobre a segurança da imunoterapia em doentes com patologia autoimune baseou-se numa pesquisa bibliográfica através da base de dados PubMed, utilizando as palavras-chave “lung cancer”, “immunotherapy”, “autoimmune diseases” e “safety”.

A pesquisa foi restringida a datas de publicação entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2020 e a artigos escritos na língua inglesa. Foram incluídos artigos originais, casos clínicos, artigos de revisão e revisões sistemáticas.

A filtração inicial dos artigos foi feita com base na leitura do título e do resumo, selecionando-se 93 artigos. De seguida, procedeu-se à leitura integral dos artigos selecionados e à exclusão de trabalhos não adequados ao tema, bem como de trabalhos com conteúdo repetido, o que resultou nas 56 referências bibliográficas incluídas.

I. CANCRO DO PULMÃO

O cancro do pulmão constitui uma das principais causas de morte por doença oncológica a nível mundial, tendo sido responsável por 18,6% das mortes causadas por cancro em 2018.⁵ É frequentemente diagnosticado em estadios avançados da doença devido à ausência de sintomatologia, pelo que o seu prognóstico permanece desanimador, com uma sobrevida aos 5 anos de 19%.⁶

As neoplasias do pulmão podem dividir-se em dois grupos: carcinomas de não-pequenas células (cerca de 85% dos casos) e carcinomas de pequenas células (cerca de 15% dos casos). Os carcinomas pulmonares de não-pequenas células (CPNPC) dividem-se ainda em três principais subgrupos: adenocarcinoma (cerca 40% das neoplasias do pulmão), carcinoma escamoso ou epidermóide (25% a 30%) e carcinoma de grandes células (5% a 10%).⁷

O fator de risco mais significativo para o desenvolvimento de cancro do pulmão é o tabagismo, sendo responsável por 85% a 90% dos casos. O tabagismo passivo, antecedentes de fibrose pulmonar e a exposição a outros agentes carcinogénicos, como asbestos, radiação ionizante e toxinas ambientais, são também considerados fatores de risco.⁸

O rastreio através de TC torácica de baixa dose em doentes de alto risco revelou benefícios em ensaios clínicos, com uma redução de 26% da mortalidade por neoplasia do pulmão. Apesar dos resultados promissores, esta técnica não é sistematicamente aplicada na prática clínica, apresentando alguns desafios, nomeadamente os custos, elevadas taxas de falsos-positivos, exposição a radiação e necessidade de um follow-up prolongado.⁸

No que toca à sintomatologia, a tosse é o sintoma mais frequente, estando presente em 50 a 75% dos casos, seguida de hemoptise, dor torácica e dispneia. Outras apresentações clínicas menos frequentes incluem alterações laboratoriais e síndromes paraneoplásicas.⁸

O diagnóstico requer uma biópsia para confirmação histológica bem como a determinação da extensão do tumor para definir o estadiamento TNM, o que irá guiar as opções terapêuticas.⁸

O tratamento dos CPNPC depende do estadiamento. Tumores em estadio I e II podem ser abordados através de resseção cirúrgica, desde que não existam contra-indicações. Caso existam contra-indicações, pode ser considerada a radioterapia convencional ou estereotáxica. A quimioterapia adjuvante está indicada em tumores em estadio II e IIIA após resseção cirúrgica, partindo da observação de que as metástases à distância são o local mais comum de recidiva após cirurgia potencialmente curativa.⁸ A abordagem de tumores em estadio III é complexa e assunto de frequente debate. Nos últimos 10 anos a quimioradioterapia tem sido o tratamento de eleição para o tratamento de tumores em estadio III irresssecáveis, no sentido de tratar tanto loco-regionalmente, como micrometástases à

distância. No entanto, o prognóstico permanece desfavorável, com uma sobrevida aos 5 anos de 15%.⁸ Vários estudos demonstraram benefícios na sobrevida dos doentes com tumores em estadio III tratados com durvalumab, um inibidor PD-L1, pelo que a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou este inibidor de checkpoint imunológico (ICI) no tratamento de tumores em estadio III irresssecáveis.

Na doença oligometastática, ou seja, a presença de menos de 3 lesões metastáticas afetando 1 ou 2 sistemas de órgãos, existe benefício na sobrevida dos doentes com o tratamento local das metástases através de cirurgia ou radioterapia, dependendo do órgão afetado, para além do tratamento sistémico. Apesar de raramente existirem condições para que este tratamento seja oferecido, não deve ser esquecido.⁸

A doença metastática requer tratamento sistémico, sendo a terapêutica clássica 4 a 6 ciclos de quimioterapia, com a utilização de carboplatina ou cisplatina associada a um segundo fármaco (gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, pemetrexed). A distinção entre carcinoma escamoso e carcinoma não-escamoso permite definir esquemas de quimioterapia apropriados ao subtipo histológico, uma vez que estudos anteriores comprovaram que a sobrevida depende do subtipo histológico e do esquema de quimioterapia utilizado.⁹ A combinação cisplatina com pemetrexed revelou benefícios significativos na sobrevida de doentes com carcinomas não-escamosos bem como um melhor perfil de tolerabilidade, pelo que é o tratamento de escolha deste subtipo histológico.⁸ No entanto, a resposta a esta terapêutica citotóxica tradicional é bastante pobre, conferindo uma sobrevida livre de progressão de 4 a 6 meses e uma sobrevida global de 12 a 18 meses¹⁰, pelo que se tornou necessário recorrer a terapêuticas adicionais, nomeadamente as terapêuticas dirigidas com Inibidores da Tirosina-Cinase (ITC), que atuam de forma a inibir a proliferação celular e a angiogénese, limitando a progressão tumoral. Estas terapêuticas dirigidas dependem da identificação de alterações génicas, mais frequentemente presentes nos carcinomas não-escamosos e particularmente em adenocarcinomas, nomeadamente mutações oncogénicas dos genes EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) e ROS-1 (*Proto-oncogene tyrosine-protein kinase*), sendo menos frequentes as dos genes BRAF, HER2, MEK, MET ou RET.^{9,10} Apesar de a resposta a terapêuticas dirigidas ser eficaz e relativamente duradoura, a prevalência destas mutações é baixa, pelo que apenas um número reduzido de doentes beneficia desta opção terapêutica e, dentro do grupo de doentes que podem usufruir destes fármacos, o desenvolvimento de resistência ao tratamento é muito frequente.

II. IMUNOTERAPIA

A imunoterapia, particularmente a utilização de Inibidores de Checkpoints Imunológicos (ICIs) veio modificar o paradigma no tratamento de vários tipos de cancro, sendo o seu alvo as células do sistema imunitário em vez das células tumorais.

Como parte do processo de vigilância intrínseca do sistema imunitário, os antígenos tumorais são processados por Células Apresentadoras de Antígenos (APC), geralmente células dendríticas e macrófagos, e os epítomos derivados são apresentados às células T imaturas, levando à ativação e proliferação de células T específicas para os antígenos tumorais apresentados.^{10,11} Este processo de ativação de células T requer a interação do Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) contendo o antígeno tumoral, presente na superfície da APC, com o recetor TCR presente na superfície da célula T, bem como a ligação de proteínas co-estimuladoras presentes na membrana da APC (por exemplo B7) a um recetor da superfície da célula T (CD28).¹⁰ No entanto, existem mecanismos naturais que podem inibir a estimulação das células T, nomeadamente as proteínas PD-1 (*Programmed cell Death Protein 1*) e CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*), expressas na superfície das células T, que quando ativadas têm um papel inibidor da ativação e proliferação destas células (checkpoints imunológicos). Esta resposta inibitória é essencial na modulação da amplitude da resposta imune em situações normais, de forma a evitar a ocorrência de autoimunidade e lesão de tecidos saudáveis (tolerância imunológica).¹¹ Pensa-se, também, que este será um mecanismo compensatório em situações de estimulação antigénica crónica, nomeadamente em infeções (frequentemente virais) crónicas.¹⁰

Durante o processo de apresentação de antígenos tumorais, nos gânglios linfáticos, a proteína checkpoint CTLA-4 pode impedir a ativação das células T, ligando-se competitivamente às proteínas co-estimuladoras das APC. Se a célula T for ativada, existe um segundo checkpoint a nível periférico, quando a célula T encontra as células tumorais ou outros tecidos no órgão-alvo, que produzem o ligando da proteína PD-1, PD-L1. As células tumorais expressam grandes quantidades de PD-L1 como forma de evasão ao sistema imunitário, levando à inativação das células T que reconhecem antígenos específicos do tumor, permitindo a progressão tumoral e metastização.^{8,12} Com a imunoterapia, esta interação pode ser bloqueada através da utilização de anticorpos monoclonais dirigidos a estes checkpoints, restaurando a atividade anti-tumoral do sistema imunitário do doente (Figura 1). Estes fármacos não atuam diretamente nas células tumorais como a quimioterapia convencional, mas sim de forma a suprimir os mecanismos envolvidos na tolerância imunitária e evasão tumoral ao sistema imunitário.⁹

A utilização da resposta imunitária do doente para o tratamento do cancro não é um conceito novo e a introdução de ICIs, nomeadamente anticorpos monoclonais que atuam ao nível do CTLA-4 e anticorpos que atuam ao nível do PD-1 ou do PD-L1, veio alterar a abordagem ao tratamento de diversos tipos de cancro, nomeadamente dos carcinomas pulmonares.¹²

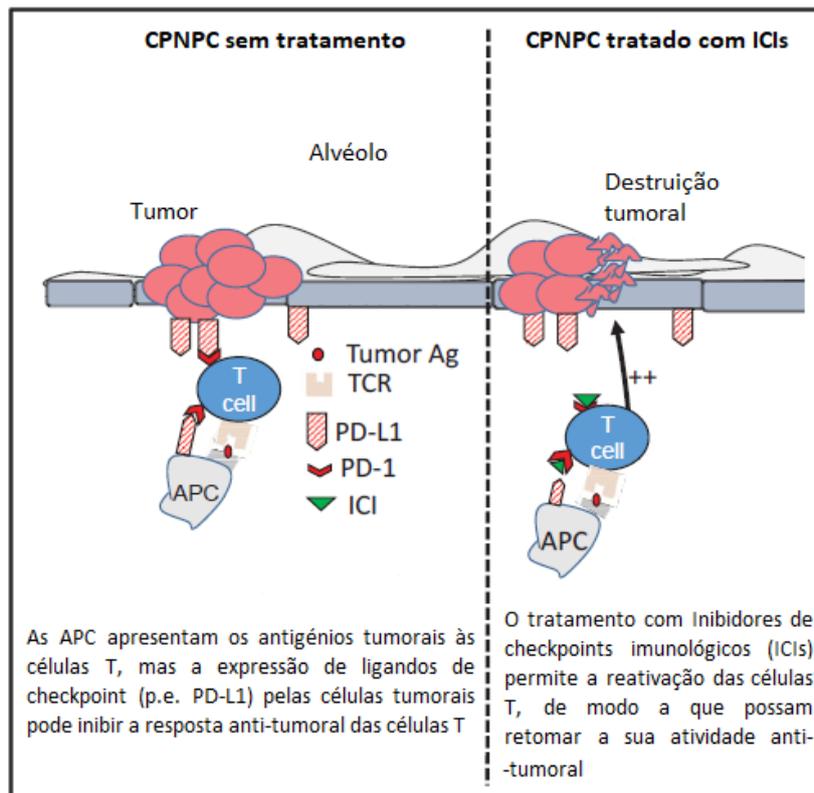


Figura 1. Papel do checkpoint PD-1 e do seu ligando PD-L1 no CPNPC não tratado e tratado com ICIs. Adaptado de Suresh, K. *et al.*, 2018¹⁰

APC – Célula Apresentadora de Antígenos; **Tumor Ag** – antígeno tumoral; **TCR** – recetor da célula T; **PD-1** – Programmed Death-1; **PD-L1** – Programmed Death-ligand 1; **ICI** – Inibidor de Checkpoint Imunológico; **CPNPC** – Cancro do pulmão de não-pequenas células

III. IMUNOTERAPIA – INDICAÇÕES NO TRATAMENTO DE CANCRO DO PULMÃO

Durante décadas, a quimioterapia convencional foi a única opção terapêutica para carcinomas pulmonares em estadios avançados, conferindo resultados desapontantes. A imunoterapia veio transformar a abordagem e prognóstico do cancro do pulmão, principalmente dos CPNPC.

Atualmente os ICIs aprovados para o tratamento de carcinomas pulmonares incluem os anticorpos anti-PD-1 nivolumab e pembrolizumab, bem como os anticorpos anti-PD-L1 atezolizumab e durvalumab.¹¹

Desde 2014 que os agentes que atuam no eixo PD-1/ PD-L1 são estudados em ensaios clínicos, tanto em monoterapia como em combinação com quimioterapia ou com outros ICIs, evidenciando claros benefícios em 15 a 25% dos doentes com CPNPC, com um aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão.¹³ Vários biomarcadores foram identificados como preditores da resposta clínica, nomeadamente a expressão tumoral de PD-L1, avaliada por imunohistoquímica, sendo um meio complementar de diagnóstico utilizado para identificar os doentes que mais beneficiam desta terapêutica.¹³

A imunoterapia no cancro do pulmão está indicada nas seguintes situações: tratamento de 1ª e 2ª linhas ou linhas posteriores de CPNPC metastizados; em monoterapia como tratamento de 1ª linha de CPNPC irressecáveis, localmente avançados, sem indicação cirúrgica ou para quimiorradioterapia, com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$; em monoterapia no tratamento de 3ª linha ou linhas o posteriores de CPPC metastizados; como tratamento de 1ª linha de CPNPC e CPPC metastizados em combinação com quimioterapia; em monoterapia como tratamento de consolidação de CPNPC localmente avançados, em estadio III, irressecáveis, sem evidência de progressão da doença após término de quimiorradioterapia.¹³

1. CPNPC metastizado – tratamento de 1ª linha

O pembrolizumab está aprovado em monoterapia como tratamento de 1ª linha de CPNPC metastizado sem mutações EGFR ou ALK. A expressão de PD-L1 avaliada por imunohistoquímica é utilizada para a seleção dos doentes.¹³

O ensaio clínico randomizado (RCT) KEYNOTE 024 avaliou 305 doentes diagnosticados com CPNPC metastizado sem mutações presentes e com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ de células tumorais (*Tumor Proportion Score* [TPS] $\geq 50\%$), randomizados em dois grupos de forma a serem tratados com pembrolizumab ou com até 6 ciclos de quimioterapia standard.

A sobrevida livre de progressão foi superior no grupo tratado com pembrolizumab (10.3 meses vs. 6.0 meses; hazard ratio [HR] = 0.5, IC 95%: 0.37-0.68, $p < 0.001$).¹³

O RCT KEYNOTE 042 aplicou um modelo semelhante, mas incluiu doentes com uma expressão de PD-L1 mais baixa (TPS $\geq 1\%$) bem como doentes com CPNPC em estadio III não elegíveis para cirurgia ou para quimiorradioterapia. Verificou-se um aumento da sobrevida global com o pembrolizumab para todos os 1274 doentes em comparação com a quimioterapia (16.7 meses vs. 12.1 meses; HR = 0.81, IC 95%: 0.71-0.93, $p = 0.0018$). Com base neste estudo, o pembrolizumab foi aprovado nos EUA e no Japão no tratamento de 1ª linha de doentes com CPNPC em estadio IV com EGFR ou ALK wild-type e PD-L1 TPS $\geq 1\%$, apesar de os benefícios serem superiores com TPS $\geq 50\%$.¹³

O pembrolizumab está também aprovado em combinação com quimioterapia no tratamento CPNPC não-epidermóide e epidermóide, com base nos estudos KEYNOTE 189 e KEYNOTE 407, respetivamente. No KN 189, 616 doentes com CPNPC não-epidermóide foram randomizados de forma a receberem tratamento com pembrolizumab com duplete de platina e pemetrexed ou placebo com duplete de platina e pemetrexed, e após completos 4 ciclos os doentes continuaram pembrolizumab com pemetrexed ou placebo com pemetrexed como terapia de manutenção. A terapêutica tripla revelou melhoria significativa da sobrevida livre de progressão (8.8 meses vs. 4.9 meses, HR = 0.52, IC 95%: 0.43-0.64, $p < 0.001$) bem como da sobrevida global (22.0 meses vs. 10.7 meses, HR = 0.49, IC 95%: 0.38-0.64, $p < 0.001$), sendo que estes benefícios se verificaram independentemente da expressão de PD-L1. No KN 407, 559 doentes com CPNPC epidermóide foram randomizados de forma a receber pembrolizumab com carboplatina e paclitaxel/ nab-paclitaxel ou placebo com carboplatina e paclitaxel/ nab-paclitaxel. A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global melhoraram significativamente com a combinação pembrolizumab com quimioterapia (HR = 0.56, CI 95%: 0.45-0.70, $p < 0.001$ e HR = 0.64, IC 95%: 0.49-0.85, $p < 0.001$, respetivamente).¹³

Em algumas regiões (p.e. Europa e Japão), o atezolizumab está aprovado em combinação com platina-paclitaxel-bevacizumab no tratamento de CPNPC não-epidermóide, incluindo tumores EGFR ou ALK positivos, após tratamento com ITC; noutros países a aprovação está restrita a tumores sem alterações EGFR ou ALK. O estudo IMpower150 reportou a eficácia do atezolizumab, bevacizumab, carboplatina e paclitaxel ($n = 356$) vs. bevacizumab, carboplatina e paclitaxel ($n = 336$) em termos de sobrevida livre de progressão (8.3 meses vs. 6.8 meses, HR = 0.62, IC 95%: 0.52-0.74, $p < 0.001$) e sobrevida global (19.2 meses vs. 14.7 meses, HR = 0.78, IC 95%: 0.64-0.96, $p = 0.02$).¹³

2. CPNPC metastizado – tratamento de 2ª linha ou linhas posteriores

Com base em RCTs de fase III (CheckMate 017 e 057, KN 010 e OAK) que compararam a utilização de imunoterapia com a utilização de docetaxel em doentes que não receberam fármacos anti-PD-1 ou anti-PD-L1 como 1ª linha, demonstrando benefícios na sobrevida com a utilização de ICIs, estão aprovados em 2ª linha ou linhas posteriores os seguintes: nivolumab e atezolizumab independentemente da expressão de PD-L1 e pembrolizumab em tumores com TPS \geq 1%.

3. CPNPC localmente avançado

Na Europa e no Japão, o durvalumab está aprovado como tratamento de consolidação em CPNPC localmente avançados, em estadio III, irresssecáveis, sem evidência de progressão da doença após completa a quimiorradioterapia; apenas são elegíveis tumores com TPS \geq 1%. O RCT de fase III PACIFIC randomizou 700 doentes de forma a receberem tratamento com durvalumab ou com placebo durante 1 ano, reportando melhoria na sobrevida livre de progressão (16.8 meses vs. 5.6 meses, HR = 0.52, IC 95%: 0.42-0.65, $p < 0.001$) e na sobrevida global (HR = 0.68, IC 95%: 0.47-0.997, $p = 0.0025$). Foi reportada ausência de benefício na sobrevida global em doentes com tumores com TPS inferior a 1%, pelo que os resultados deverão ser validados prospectivamente, uma vez que neste estudo a expressão de PD-L1 não foi critério de inclusão e/ou fator de estratificação.¹³

Com base no KN 042, já referido anteriormente, o pembrolizumab está também aprovado nos EUA e no Japão para o tratamento de 1ª linha de doentes com CPNPC em estadio III com EGFR ou ALK wild-type e PD-L1 TPS \geq 1%, não elegíveis para cirurgia ou para quimiorradioterapia.¹³

4. CPPC metastizado – tratamento de 1ª linha

O atezolizumab está aprovado como tratamento de 1ª linha em combinação com quimioterapia em CPPC em estadio avançado, tendo em conta o RCT de fase III IMpower133 que reportou aumento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global com a adição de atezolizumab à quimioterapia com carboplatina-etoposide (4 ciclos), independentemente da expressão de PD-L1 (5.2 meses vs. 4.3 meses, HR = 0.77, IC 95%: 0.62-0.96, $p = 0.02$ e 12.3 meses vs. 10.3 meses, HR = 0.70, IC 95%: 0.54-0.91, $p = 0.007$, respetivamente).¹³

5. CPPC metastizado – tratamento de 3ª linha ou linhas posteriores

O pembrolizumab está aprovado nos EUA em doentes com CPPC metastizado com progressão da doença durante ou após quimioterapia e com pelo menos uma linha prévia de tratamento, independentemente da expressão de PD-L1. Esta aprovação baseou-se em dados do estudo KN 158 (cohort G) e KN 028 (cohort C1), dois ensaios não-randomizados, multicêntricos, multicohort, nos quais 83 doentes tratados com pembrolizumab demonstraram uma taxa de resposta global de 19% (IC 95%: 11-29), com uma taxa de resposta completa de 2% e de resposta parcial de 17%. Dos 16 doentes com resposta ao tratamento, em 94% a duração da resposta foi ≥ 6 meses, em 63% foi ≥ 12 meses e 56% ≥ 18 meses.¹³

Concluindo, a imunoterapia apresenta várias indicações no tratamento tanto de CPNPC como de CPPC, estando a decorrer múltiplos ensaios clínicos cujos resultados podem expandir estas indicações terapêuticas.¹³

É importante salientar que os doentes incluídos nestes ensaios clínicos foram doentes com *performance status* (PS) de 0-1, sem metástases cerebrais ativas ou não tratadas e relativamente jovens (p.e. apenas 7% e 11% dos doentes incluídos nos ensaios clínicos CheckMate-057 e CheckMate-017 tinham mais de 75 anos, respetivamente).¹⁴ No entanto, 17% dos doentes com CPNPC em estadio IV apresentam metástases do SNC ao início do tratamento de 1ª linha e cerca de um terço dos doentes com CPNPC apresentam um PS de 2.¹⁴ Por este motivo, desconhece-se a verdadeira eficácia e segurança da terapêutica com ICIs na população real incluindo todos os doentes com CPNPC.

IV. Eventos adversos da imunoterapia com ICIs

Apesar das vantagens da utilização dos ICIs e da sua boa tolerabilidade quando comparados com a quimioterapia clássica, estes estão associados a alguma toxicidade e efeitos adversos devido aos seus mecanismos de ação que provocam uma desregulação imunológica – immune-related adverse events (irAEs). Ao promoverem a atividade anti-tumoral do sistema imunitário através do bloqueio de checkpoints inibitórios presentes nas células T, aumentam o risco de fenómenos autoimunes devido à remoção de mecanismos de tolerância imunológica aos antígenos-self. Os irAEs podem afetar diversos órgãos e apresentam um largo espectro de manifestações clínicas, (Figura 2) que podem ser de gravidade ligeira até formas fatais, sendo as mais frequentemente reportadas a colite, a pneumonite, as alterações cutâneas e as endocrinopatias.⁴ O tipo de irAEs que ocorre após tratamento com ICIs não parece ser específico para o tipo de tumor, o que sugere que a causa dos irAEs é uma perda de tolerância imunológica provocada pelo fármaco e não relacionada com o tumor em causa. A colite e a hepatite, associadas a potencial mortalidade, foram reportadas em cerca de 2% dos doentes tratados com ICIs. Condições cutâneas inflamatórias (p.e. vitiligo e outros tipos de rash) ocorrem em cerca de 30% dos doentes e disfunções tiroideias em 22%. Estão também descritos irAEs com envolvimento do sistema nervoso periférico e central, renal, pancreático e ocular, sendo menos frequentes.¹⁵ O tipo de ICI utilizado e a indicação terapêutica parecem influenciar a prevalência dos diferentes irAEs. A pneumonite ocorre mais frequentemente em doentes tratados com nivolumab para CPNPC e carcinoma de células renais (4% a 5%) do que para melanoma (1.5%). A colite é reportada com maior frequência em doentes com melanoma tratados com ipilimumab (5%) do que em doentes tratados com nivolumab (1%); a combinação de ipilimumab com nivolumab revelou as maiores taxas de incidência de colite.¹⁵

Os mecanismos imunológicos específicos que levam à ocorrência dos irAEs não se encontram bem esclarecidos, mas algumas hipóteses foram propostas: (i) exacerbação de condições autoimunes subclínicas pré-existentes (através da reativação de células T autoreativas e produção de auto-anticorpos pelas células B); (ii) início de uma nova condição autoimune ou inflamatória (através da ativação aberrante de linfócitos autoreativos e/ou de alterações na produção global de citocinas, resultando em lesão de tecidos saudáveis); (iii) disrupção da mucosa gastrointestinal por alterações na microbiota comensal no trato GI e/ou por interações imunes com microorganismos ambientais; (iv) reações cruzadas das células T, devido à expressão de antígenos homólogos entre as células tumorais e as células saudáveis; (v) reações aberrantes ao próprio ICI, que se liga a proteínas checkpoint expressas em tecidos

não tumorais (p.e. o recetor CTLA-4 é expresso na hipófise, propondo-se que a ligação direta do anticorpo a este recetor neste local seja um potencial mecanismo da hipofisite provocada pelo ipilimumab).^{16,17}

A incidência global de irAEs tem sido baixa em ensaios clínicos com anti-PD-1 e anti-PD-L1 em monoterapia, tipicamente inferior a 5%. No entanto, existe evidência crescente de que a verdadeira incidência de irAEs é bastante superior fora de ensaios clínicos, particularmente em doentes tratados com combinação de ICIs.¹⁰ Vários fatores podem contribuir para a subestimativa do número de irAEs em doentes que recebem imunoterapia, nomeadamente (i) a ocorrência de sintomas inespecíficos de etiologia não esclarecida (letargia, síndrome gripal); (ii) caracterização clínica insuficiente, complicando a obtenção de diagnósticos definitivos; (iii) grandes variações no início da apresentação clínica, o que leva a que apresentações tardias possam não ser atribuídas ao tratamento; (iv) dificuldade no diagnóstico preciso de doenças autoimunes, particularmente em fases precoces da doença.¹⁶

Estima-se que a incidência de irAEs severos seja de aproximadamente 15% em doentes tratados com anti-PD-1/ anti-PD-L1, 20%-30% com ipilimumab e até 60% com a combinação de ipilimumab com nivolumab.¹⁸

A suspensão do tratamento com ICIs pode não ser suficiente para a resolução dos irAEs, pelo que se torna necessário o reconhecimento precoce destas situações e a intervenção adequada, nomeadamente com corticosteróides sistémicos e, em casos refratários a esta terapêutica, com outros agentes imunossuppressores, como o infliximab (anticorpo monoclonal anti-TNF- α) ou o micofenolato mofetil.² Pontualmente, os irAEs podem afetar o tecido muscular, cardíaco ou o sistema nervoso central, o que se associa a maiores taxas de doença refratária a corticosteróides e a maior mortalidade, sendo frequente a necessidade de descontinuar permanentemente o ICI.² Em casos seleccionados de envolvimento endócrino, pode recorrer-se à terapêutica hormonal de substituição, sem necessidade de terapêutica imunossupressora.

Curiosamente, alguns estudos sugerem que a ocorrência de irAEs pode ser um fator preditor de resposta favorável ao tratamento com ICIs. Num estudo por Freeman-Keller *et al*¹⁹ foram analisados retrospectivamente 143 doentes com melanoma tratados com nivolumab, tendo-se verificado um aumento estatisticamente significativo da sobrevida global dos doentes que experienciaram irAEs comparativamente aos que não experienciaram ($p \leq 0.001$). A análise por subgrupos demonstrou benefícios na sobrevida global associada ao rash ($p = 0.01$) e ao vitiligo ($p = 0.012$) mas não com outros irAEs específicos. Da mesma forma, um estudo prospetivo observacional por Hua *et al*²⁰ que analisou 67 doentes com melanoma tratados com pembrolizumab, demonstrou uma associação significativa entre a ocorrência de vitiligo e uma resposta objetiva (completa ou parcial) ao tratamento. Os autores sugerem que o

mecanismo subjacente à ocorrência de vitiligo no contexto do tratamento com ICIs seja a existência de antigénios semelhantes nas células tumorais do melanoma e nos melanócitos normais, levando a que ambas sejam alvo dos efeitos do sistema imunitário. Por outro lado, noutros estudos não se verificou esta associação entre a ocorrência de irAEs e uma melhor resposta ao tratamento, em doentes com melanoma.²¹⁻²³ Relativamente ao cancro do pulmão, um estudo de Haratani *et al*²⁴ incluindo 134 doentes com CPNPC metastizado tratados com nivolumab, demonstrou a existência de uma associação entre o desenvolvimento de irAEs e uma melhor resposta ao tratamento e maior sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Desconhece-se se existe partilha de antigénios entre as células tumorais pulmonares e os tecidos afetados pelos irAEs, sendo necessário futura investigação para esclarecer o mecanismo envolvido no caso do CPNPC. Uma revisão sistemática e meta-análise de 2019 que incluiu mais de 30 ensaios clínicos e mais de 4000 doentes tratados com ICIs (maioritariamente diagnosticados com CPNPC e melanoma), reportou uma forte correlação entre a ocorrência de irAEs e os outcomes clínicos dos doentes, com uma redução de 50% do risco de morte (HR = 0.49; $p < 0.001$) e de progressão da doença (HR = 0.51; $p < 0.001$) em doentes que experienciaram irAEs; de notar que, neste trabalho, os benefícios verificaram-se tanto para doentes com CPNPC (HR = 0.51; $p < 0.001$) como com melanoma (HR = 0.42; $p = 0.003$).²⁵

Desconhece-se até que ponto a perda de tolerância imunológica provocada pelos ICIs se relaciona com a perda de tolerância espontânea verificada nas doenças autoimunes, representando uma importante área de investigação.¹⁶ A ausência, até à data, de biomarcadores preditivos úteis na prática clínica para identificação de doentes com maior probabilidade de experienciar irAEs severos origina incerteza relativamente à inclusão de doentes com doenças autoimunes nos tratamentos com ICIs.²

Uma melhor compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos no aparecimento de irAEs irá facilitar a identificação de biomarcadores que permitam identificar doentes em maior risco, bem como monitorizar o início da doença, o que possibilita o tratamento atempado e adequado dos irAEs, limitando o desenvolvimento de complicações potencialmente ameaçadoras de vida. Simultaneamente, a compreensão dos mecanismos que levam à disrupção da tolerância imunológica e ao conseqüente surgimento de irAEs, será útil para obter um tratamento dirigido, de forma a controlar a inflamação e lesão tecidual com mínima interferência nos efeitos anti-tumorais.²⁶

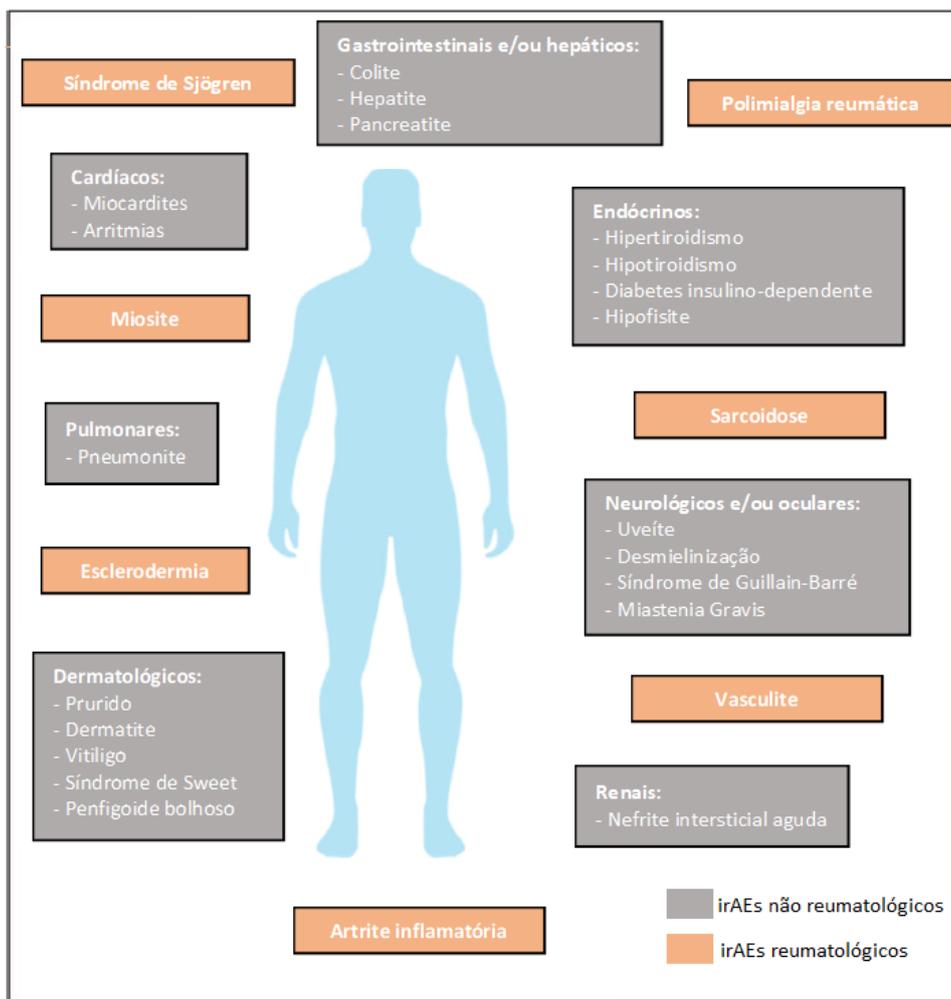


Figura 2. Órgãos e sistemas que podem ser afetados com irAEs devido à terapêutica com ICIs.
Adaptado de Calabrese, L. *et al.*, 2020²⁷

V. Terapêutica imunossupressora e eficácia dos ICIs

Os corticosteróides, especialmente os glucocorticóides supra-renais sistêmicos, têm um papel crítico na inibição fisiológica de respostas inflamatórias e na homeostase do sistema imunitário, sendo reconhecidos e utilizados pelas suas propriedades imunossupressoras.²⁸ Os seus efeitos oferecem benefícios significativos no tratamento de doenças autoimunes, podendo, porém, originar consequências indesejáveis em doentes com cancro.

A terapêutica com corticosteróides é frequentemente utilizada em doentes com cancro em estadios avançados, apresentando várias indicações em doentes com cancro do pulmão, nomeadamente no alívio de fadiga, dispneia, anorexia, metástases cerebrais sintomáticas e na abordagem de eventos adversos provocados pela radioterapia ou quimioterapia, constituindo também a terapêutica de primeira linha na abordagem de diversos irAEs provocados pela imunoterapia com ICIs.²⁸ Assim, na população real de doentes com CPNPC, a utilização destes fármacos é prevalente, uma vez que podem necessitar de tratamento com corticosteróides antes, durante ou após a imunoterapia; no entanto, doentes com corticoterapia de base têm sido excluídos dos ensaios clínicos de fase III com ICIs.²⁹

Devido ao efeito imunossupressor sistémico dos corticosteróides através da indução de apoptose de linfócitos, entre outros mecanismos, teoriza-se que a utilização destes possa atenuar os efeitos anti-tumorais potenciados pelos ICIs. Tal efeito não se verificou em vários estudos^{21,23,30}, que reportaram que a utilização de corticosteróides no tratamento de eventos adversos à imunoterapia não influenciou a sobrevida global ou outros parâmetros. Os dados existentes focam-se maioritariamente na utilização de glucocorticóides, sendo escassa a informação relativa a outros fármacos imunossupressores.

Alguns estudos analisaram o impacto da administração precoce vs. tardia de corticosteróides na eficácia do tratamento com ICIs.

Num estudo cohort retrospectivo de 2019 de Fucà *et al*³¹, foram avaliados 151 doentes com CPNPC metastizado tratados com ICIs (96% com anti-PD-1/ anti-PD-L1), dos quais 83 (55%) receberam corticoterapia em qualquer momento do tratamento com ICIs e 35 (23%) receberam corticoterapia precoce (dose equivalente a 10mg de prednisolona nos primeiros 28 dias do tratamento). Os autores reportaram que a utilização precoce de corticosteróides se associou a um pior controlo da doença oncológica (OR 0.32, IC 95%: 0.14-0.71, $p = 0.006$), a uma menor sobrevida livre de progressão (HR 1.80, IC 95%: 1.20-2.80, $p = 0.003$) e a uma menor sobrevida global (HR 2.60, IC 95%: 1.70-4.10, $p < 0.001$), resultados que se mantiveram após ajuste para outras variáveis clinicamente relevantes. Já a utilização tardia de corticosteróides (após 28 dias), maioritariamente na abordagem de irAEs provocados pela

imunoterapia, associou-se a uma melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida global, dados que sugerem um menor impacto da corticoterapia tardia na eficácia dos ICIs, o que está de acordo com os dados de estudos referidos anteriormente^{21,23}, que não verificaram uma menor resposta anti-tumoral com a administração de corticosteróides.

Outro estudo cohort de 2018 por Arbour *et al*⁸ incluiu 640 doentes com CPNPC tratados com anti-PD-1/ anti-PD-L1, dos quais 90 (14%) recebiam dose equivalente a 10mg de prednisolona no início da terapêutica com o ICI, sendo as indicações mais frequentes a dispneia e outros sintomas respiratórios (33%), a fadiga (21%) e metástases cerebrais (19%). Os resultados revelaram que a corticoterapia de base se associou a um impacto negativo na eficácia da terapêutica com ICI, com uma menor taxa de resposta global (OR 0.42; p = 0.053), uma menor sobrevida livre de progressão (HR 1.31; p = 0.03) bem como menor sobrevida global (HR 1.66; p < 0.001), mesmo após ajuste para variáveis causadoras de viés como tabagismo, performance status e história de metástases cerebrais. De notar que os doentes que recebem corticoterapia de base têm doença mais agressiva, sendo que este viés pode persistir mesmo após ajuste para variáveis causadoras de viés.

Outro estudo retrospectivo de 2018 por Scott *et al*⁹ avaliou 210 doentes com CPNPC tratados com nivolumab, dos quais 66 (31%) receberam corticoterapia sistémica durante o tratamento com o ICI, sendo que 25 (12%) receberam corticoterapia precoce (nos primeiros 30 dias do tratamento com nivolumab). Os doentes expostos a corticosteróides ao início ou nos primeiros 30 dias do tratamento com nivolumab apresentaram uma menor sobrevida global (4.3 meses, IC 95%: 2.6-9.7) quando comparados a doentes não expostos a corticosteróides (11 meses, IC 95%: 9.6-13.8) e cumpriram um menor número de ciclos de nivolumab, com uma mediana de 2 ciclos (intervalo de 1 a 16) vs. 5 ciclos (intervalo de 1 a 21). Quando avaliado o subgrupo de doentes que apenas receberam corticoterapia no 1º dia de administração (n = 12), a sobrevida permaneceu significativamente mais baixa (p = 0.02) do que a dos doentes que não receberam corticoterapia ao início do tratamento. Nos doentes que experienciaram irAEs e que necessitaram de receber corticoterapia (n = 31), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na sobrevida global quando comparados com doentes que não experienciaram irAEs e não foram expostos a corticosteróides: 16.1 meses (IC 95%: 7.6-18.5) vs. 10.5 meses (IC 95%: 8.6-12.2), respetivamente (p = 0.50).

Um estudo de 2018 por Dumenil *et al*⁴ avaliou 67 doentes com CPNPC metastizado, com o objetivo de determinar fatores clínicos associados à eficácia e segurança do tratamento com nivolumab na “população real”, incluindo para isso doentes idosos, com um baixo score no *performance status*, doentes com metástases cerebrais, entre outros. 10 dos doentes (15%) receberam corticoterapia sistémica no momento da primeira administração de nivolumab. Este estudo reportou que a exposição a corticosteróides no início da terapêutica com ICIs se

associou significativamente a uma maior probabilidade de progressão da doença (13% vs 2%, $p = 0.031$), bem como a uma menor sobrevida livre de progressão (1.7 meses vs. 5.1 meses, $p = 0.027$).

Outro estudo³² incluindo 244 doentes com CPNPC tratados com anti-PD-1/ anti-PD-L1, dos quais 66 (27%) recebiam corticoterapia sistêmica (CS) de base no momento de início da terapêutica com ICIs, identificou a CS em dose $>20\text{mg}$ como um fator independente preditor de pior sobrevida global (3 meses vs. 10 meses, $p = 0.005$) e de pior sobrevida livre de progressão (1 mês vs. 3 meses, $p = 0.002$), quando comparada a CS em dose $<20\text{mg}$. A CS $>20\text{mg}$ associou-se também, significativamente, a progressão da doença ($p = 0.011$).

Os resultados sugerem que a utilização de corticosteróides na abordagem de irAEs provocados pelo tratamento com ICIs parece ser segura; já a corticoterapia no início do 1º ciclo ou durante as primeiras 4 semanas de tratamento pode afetar negativamente a eficácia da imunoterapia, devendo ser evitada, se for possível, nestas situações. No entanto, devido à heterogeneidade de resultados, torna-se necessária a exploração adicional deste tópico.

VI. Imunoterapia e doenças autoimunes

As doenças autoimunes representam um largo espectro de condições com um denominador comum: a existência de um ataque imune contra o próprio organismo e consequente lesão de tecidos saudáveis, quer seja localizada apenas a um órgão, a sistemas de órgãos ou sistêmica.³³ Estão identificadas mais de 80 doenças autoimunes distintas, algumas com uma prevalência moderadamente elevada, das quais se destacam a artrite reumatóide, a esclerose múltipla e as doenças inflamatórias intestinais. No total, estima-se que a prevalência de doenças autoimunes seja de 3 a 8% nos EUA, o que corresponde a uma população de 20 a 50 milhões de pessoas, sendo mais prevalentes no sexo feminino.³³

Na patologia autoimune ocorre uma alteração da tolerância imunológica, com um desequilíbrio entre as respostas efetoras e reguladoras do sistema imunitário, levando à ativação inapropriada de linfócitos auto-reativos.³ A utilização de ICIs baseia-se no bloqueio dos sinais inibitórios que as células T ativadas encontram após exposição antigénica, que levariam ao retorno ao seu estado basal. Assim sendo, o mesmo mecanismo que leva ao aumento de citotoxicidade contra as células tumorais, pode também levar à ativação anómala de linfócitos auto-reativos.³

Neste sentido, justifica-se a hesitação por parte dos clínicos de iniciar tratamento de cancro com ICIs em doentes com patologia autoimune pré-existente. Os ensaios clínicos até agora realizados que conduziram à aprovação dos ICIs como terapêutica de diversos tipos de cancro excluíram ativamente indivíduos com doenças autoimunes, devido a preocupações relacionadas com a ocorrência de exacerbações da doença de base e/ou com um potencial maior risco de experienciarem irAEs graves provocados pelo tratamento.³

No entanto, estima-se que 1 em cada 3 pessoas será diagnosticada com cancro em algum momento da sua vida, estando os doentes com patologia autoimune também em risco de serem diagnosticados com cancro. Um estudo de 2017 estimou que cerca de 14% a 25% das pessoas diagnosticadas com cancro do pulmão sofrem também de uma doença autoimune³⁴ e outro estudo do mesmo ano, estimou que esta percentagem seria de 24.5%.³⁵ A população que sofre de doenças autoimunes parece até ter um maior risco de desenvolver patologia oncológica do que a população geral. Uma meta-análise recente reportou uma associação positiva entre 23 doenças autoimunes e inflamatórias e o subsequente desenvolvimento de cancro.³ Não se encontra esclarecido se este risco deverá ser atribuído à ativação crónica do sistema imunitário (inflamação crónica) ou à imunossupressão crónica provocada pelo tratamento, pois ambas podem contribuir para o desenvolvimento de tumores.³ A inflamação crónica e consequente lesão tecidual características das doenças autoimunes podem

contribuir para o aumento o risco de carcinogénese e a imunossupressão crónica leva a uma menor vigilância por parte do sistema imunitário, permitindo a progressão tumoral.³

A exclusão de indivíduos com doenças autoimunes dos ensaios clínicos com ICIs gerou uma lacuna no conhecimento sobre a eficácia e segurança destas terapêuticas nesta população substancial e crescente de doentes, deixando os clínicos sem dados experimentais que guiem a decisão de administrar ou não este tratamento a este grupo de pessoas.

VII. Utilização de ICIs em doentes com patologia autoimune

Recentemente, começaram a surgir alguns dados relativamente à utilização de ICIs em doentes com patologia autoimune, embora sejam estudos que avaliam um número reduzido de doentes, maioritariamente observacionais retrospectivos e grande parte focados no tratamento de melanoma metastizado. Os resultados obtidos encontram-se sumariados na tabela I, em anexo.

1. Anti-CTLA-4 no tratamento de melanoma metastizado em doentes com DA

Os primeiros estudos relativamente à segurança da imunoterapia em doentes com patologia autoimune surgiram no contexto do tratamento do melanoma com ipilimumab (anti-CTLA-4).

Em 2014 foram reportados 2 casos clínicos por Kyi *et al*⁶⁶: um doente com esclerose múltipla (a receber tratamento com interferão-beta) e um doente com artrite reumatóide (com metotrexato e prednisolona em dose baixa como tratamento de manutenção) diagnosticados com melanoma metastizado, ambos tratados com ipilimumab, devido a falta de alternativas de tratamento. O tratamento com ICI foi bem tolerado por ambos, sem exacerbação da doença autoimune e sem irAEs, sendo que o doente com EM não obteve resposta ao tratamento e o doente com AR obteve resposta parcial. No mesmo ano, foi reportado outro caso clínico por Pedersen *et al*⁶⁷: um doente com melanoma metastizado foi tratado com ipilimumab apesar da sua doença autoimune, colite ulcerosa, obtendo uma resposta parcial com o tratamento, sem agravamento da doença de base. Contrariamente, em 2015 foi reportado por Gettings *et al* um caso de um doente com esclerose múltipla e melanoma metastizado, que experienciou severas exacerbações da doença autoimune após início da terapêutica com ipilimumab.³

Em 2016, Lee *et al*⁶⁸ reportou os outcomes de 8 doentes com artrite reumatóide e melanoma (7 cutâneos, 1 uveal) tratados com ipilimumab. Neste estudo, a incidência de irAEs foi superior à reportada em ensaios clínicos (75%), bem como a incidência de irAEs de grau 3 ou 4 (62.5%). 4 doentes necessitaram de hospitalização devido a colite de grau 3, resolvendo com a administração corticosteróides em 3 dos doentes, mas havendo necessidade de recorrer a infliximab e intervenção cirúrgica num deles. Exacerbações da doença autoimune de grau 1 verificaram-se em 4 doentes, resolvendo sem necessidade de corticoterapia, e de grau 3 em 2 doentes, resolvendo com corticoterapia. 6 dos 8 doentes (75%) suspenderam permanentemente a terapêutica com ICI, 5 devido a imunotoxicidade e 1 devido a progressão da doença. A resposta à terapêutica com ICIs neste cohort (57%) foi muito superior às reportadas noutros estudos maiores com doentes com melanoma tratados com ipilimumab (10-15%).³

Um estudo retrospectivo de Johnson *et al*⁹, publicado em 2016, avaliou 30 doentes com patologia autoimune (6 com artrite reumatóide, 5 com psoríase, 6 com doença inflamatória intestinal, 2 com LES, 2 com esclerose múltipla, 2 com tiroidite autoimune e 7 com outras patologias) tratados com ipilimumab devido a melanoma metastizado, entre janeiro de 2012 e agosto de 2015. 13 desses doentes (43%) encontravam-se a receber terapêutica imunossupressora (maioritariamente prednisolona em dose baixa ou hidroxicloroquina) ao início do tratamento com ipilimumab. A incidência de eventos adversos (exacerbação da DA ou irAEs) foi de 50% (n = 15). 8 doentes (27%) experienciaram exacerbação da DA, que resolveu com corticoterapia em dose baixa na maioria dos casos. Verificou-se que as exacerbações da doença de base foram mais frequentes em doentes com patologia do foro reumatológico (88.3%) do que em doentes com DII (50%) ou patologia dermatológica (25%). A incidência de irAEs de grau 3 a 5 foi de 33% (n = 10), incluindo 5 casos de colite, 3 casos de hipofisite, 1 caso de tiroidite e 1 caso de glaucoma agudo (não é claro se este se tratou realmente de um irAE). A maioria dos irAEs resolveu, também, com corticoterapia. Durante este estudo ocorreu uma morte, tratando-se de um doente do sexo masculino de 70 anos com psoríase e sem terapêutica imunossupressora, que desenvolveu uma colite autoimune relacionada com a administração de ipilimumab. No entanto, existiu um atraso de uma semana entre o início de sintomatologia (diarreia) e a procura de cuidados médicos, sendo possível que uma intervenção precoce tivesse prevenido esta fatalidade. 6 doentes (20%) obtiveram uma resposta total ou parcial ao tratamento, sendo que um deles obteve uma resposta completa e duradoura.

Num estudo maior e mais recente por Kahler *et al*¹⁰, publicado em 2018, realizou-se uma análise retrospectiva de 41 doentes com patologia autoimune pré-existente (15 com tiroidite autoimune, 11 com patologia reumatológica, 9 com patologia dermatológica, 3 com uma doença inflamatória intestinal, 2 com sarcoidose, 2 com patologia neurológica e 1 com pancreatite; 3 dos doentes apresentavam duas doenças autoimunes) diagnosticados com melanoma e tratados com ipilimumab. Ao início do tratamento, 11 dos doentes encontravam-se a receber terapêutica imunossupressora para a sua doença de base. A incidência de exacerbações da DA foi de 29.2% (n = 12), verificando-se que foi mais frequente em doentes com DA reumatológica (55.5%) e neurológica (50%) do que em doentes com DA dermatológica (33%), com DII (33%) ou com disfunção tiroideia (13.3%). A incidência de irAEs foi igualmente de 29.2% (n = 12), incluindo 7 casos de colite, 1 de hipofisite, 5 de exantema e 1 de vitiligo. 6 dos 12 doentes que experienciaram exacerbação da DA, experienciaram também um irAE (50%). Verificou-se uma resposta ao tratamento em 5 doentes (12.1%), sendo que 4 obtiveram uma resposta parcial e 1 uma resposta completa.

No geral, tendo em conta os dados obtidos, os autores dos estudos referidos concordam que a utilização do ipilimumab no tratamento de melanoma metastizado em doentes com patologia autoimune é segura e eficaz, desde que seja garantida uma monitorização apertada no que diz respeito ao desenvolvimento de exacerbações da DA e de irAEs.

2. Anti-PD-1 no tratamento de melanoma metastizado em doentes com DA

Um caso clínico reportado por Beck *et al* em 2016⁴¹, relata um doente com penfigoide bolhoso autoimune severo, diagnosticado com melanoma metastizado e tratado com pembrolizumab, após falência de tratamento com ipilimumab. O doente experienciou uma exacerbação moderada da doença autoimune após o 4º ciclo de pembrolizumab, com necessidade de suspensão do ICI e administração de prednisolona, o que permitiu um 5º ciclo de imunoterapia, após o qual desenvolveu nova agudização, que resolveu com a suspensão do ICI e prednisolona na mesma dose. O doente obteve uma boa resposta à imunoterapia, que permitiu a estabilização da doença oncológica.

Outro caso reportado em 2017 por Puri *et al*⁴² relata um doente com artrite reumatóide tratado com pembrolizumab devido a um melanoma avançado inoperável. O tratamento com o ICI foi bem tolerado, sem a ocorrência de eventos adversos, apesar das várias comorbilidades (DPOC, FA, doença coronária arterial, HTA, DM e hipotireoidismo) e da sintomatologia da sua doença de base estar apenas parcialmente controlada. Obteve-se uma resolução completa da lesão primária bem como diminuição das linfadenopatias, sem evidência de recorrência 4 meses após o fim do tratamento.

Num estudo retrospectivo multicêntrico por Gutzmer *et al*⁴³ publicado em 2017, foram avaliados 19 doentes com patologia autoimune pré-existente (9 com patologia reumatológica, 2 com psoríase, 1 com colite ulcerosa, 2 com patologia neurológica e 5 com tireoidite autoimune) diagnosticados com melanoma metastizado e tratados com anti-PD-1. A incidência de exacerbações da DA foi de 42% (n = 8) e a de irAEs de novo foi de 16% (n = 3). Os eventos adversos resolveram apenas com corticoterapia, sem necessidade de suspensão da terapêutica com anti-PD-1 em nenhum dos doentes. 6 doentes obtiveram uma resposta parcial ao tratamento (32%) e 2 atingiram a estabilização da doença (10%). Este estudo não encontrou uma correlação entre o tratamento com fármacos imunossupressores ao início da imunoterapia e a resposta ao tratamento anti-tumoral.

Já outro estudo por Menzies *et al*⁴⁴ de 2017 descreveu 52 doentes com patologia autoimune (27 com patologia do foro reumatológico, dos quais 13 com AR; 8 com patologia dermatológica, dos quais 6 com psoríase; 6 com patologia gastrointestinal, dos quais 3 com doença de Crohn e 2 com colite ulcerosa com colectomia; 5 com patologia neurológica; 4 com

doença de Graves e 4 com outras DA) diagnosticados com melanoma metastizado e tratados com anticorpos anti-PD-1. 29% dos doentes (n = 15) apresentavam sintomatologia ativa e 38% (n = 20) estavam medicados com imunossupressores ao início da imunoterapia. A incidência de exacerbações da DA foi de 38% (n = 20), sendo que 85% destas foram ligeiras (grau 1 ou 2). As agudizações foram mais frequentes em doentes com sintomatologia autoimune ativa (60% vs. 30%, p = 0.039) bem como em doentes a fazer terapêutica imunossupressora (50% vs. 31%, p > 0.05). Os doentes com DA gastrointestinal (n = 6), neurológica (n = 5) ou respiratória (n = 2) não experienciaram agudização da sua patologia de base. Neste estudo todas as agudizações resolveram apenas com corticoterapia oral e houve necessidade de descontinuação permanente do ICI em 4% dos doentes devido a uma exacerbação da DA. Já a incidência de irAEs foi de 29% (n = 15), sendo 10% (n = 5) de grau 3 e existindo necessidade de descontinuação permanente em 8% (n = 4). 33% dos doentes responderam ao tratamento, verificando-se uma menor taxa de resposta nos doentes a receber terapêutica imunossupressora (15% vs. 44%, p = 0.033).

Os dados obtidos nos estudos referidos indicam que é segura a utilização de anticorpos anti-PD-1 no tratamento de melanoma metastizado em doentes com patologia autoimune, desde que seja garantida a monitorização apertada de reações adversas ao tratamento.

3. Imunoterapia no tratamento de cancro em doentes com DA

Uma revisão sistemática de dados publicados até setembro de 2017, analisou um total de 49 publicações relativas a 123 casos de doentes com cancro (103 com melanoma metastizado, 16 com cancro do pulmão, 3 com carcinoma de células renais e 1 com carcinoma de células de Merkel) tratados com ICIs e com doença autoimune pré-existente, sendo as mais frequentes a psoríase/ artrite psoriática (n = 28), a artrite reumatóide (n = 20), a doença tiroideia autoimune (n = 11) e a colite ulcerosa (n = 8).⁴⁵ Este estudo revelou que 92 doentes (75%) reportaram eventos adversos, sendo que 50 (41%) experienciaram uma exacerbação da sua doença de base, 31 (25%) experienciaram um irAE de novo e 11 (9%) experienciaram ambos. A colite e a hipofisite foram os irAEs mais frequentes, ocorrendo em 17 (14%) e 6 (5%) doentes, respetivamente. 31 doentes (25%) não reportaram eventos adversos. Este estudo revelou ainda: inexistência de diferenças na ocorrência de eventos adversos entre doentes com DA ativa vs. inativa (67% vs. 75%); doentes a receber qualquer terapêutica para a sua DA no momento de início da terapêutica com ICIs revelaram menor frequência de eventos adversos (59% vs. 83%); o tratamento com anti-PD-1/ anti-PD-L1 provocou mais exacerbações da doença de base (62% vs. 36%) após uma média de 5.1 semanas (intervalo de 1.4 a 20 semanas) e o tratamento com ipilimumab provocou mais irAEs de novo (42% vs. 26%) após uma média de 6 semanas (intervalo de 3 a 9 semanas).

Corticoterapia em dose alta foi necessária em 62% dos doentes para a resolução dos efeitos adversos e outros fármacos DMARDs (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*) ou imunossupressores em 16%. Houve necessidade de descontinuação permanente da terapêutica com ICIs devido à ocorrência de eventos adversos em 21 dos 123 doentes (17.1%). Ocorreram 2 mortes devido a eventos adversos severos (2.4%). De notar que esta revisão sistemática não incluiu alguns dos estudos referidos anteriormente, nomeadamente os estudos de Johnson *et al* e Menzies *et al*.

Um estudo prospetivo de 2018 por Danlos *et al*⁶ comparou 45 doentes com doença autoimune com 352 doentes sem doença autoimune, diagnosticados com cancro (36 doentes com melanoma - 80%, 6 com CPNPC – 13.3% e 3 com outros tumores – 6.7%) e tratados com ICIs anti-PD-1, incluídos no REISAMIC (*Registry of Severe Adverse Events of Immunomodulating Monoclonal Antibodies in Oncology*) entre junho de 2014 e dezembro de 2016. Este estudo reportou a ocorrência de um ou mais eventos adversos em 20 dos 45 doentes com DA (44.4% vs. 29% no grupo de doentes sem DA), dos quais 14 foram de grau 2 e 5 de grau 3, sem eventos de grau 4 ou 5. Os autores consideraram que 11 dos 20 casos (55%) se trataram de exacerbações da DA pré-existente. Houve necessidade de descontinuação permanente do ICI em 4 casos, devido à ocorrência de irAEs (colite aguda, colite microscópica, nefrite tubulointerstitial aguda associada a Síndrome de Sjögren e exacerbação de miastenia gravis). Não se verificaram diferenças na sobrevida global ou na taxa de resposta ao tratamento entre o grupo de doentes com DA e o grupo sem DA.

Um grande estudo observacional retrospectivo, multicêntrico de 2019 por Cortellini *et al*⁷ avaliou 751 doentes diagnosticados com cancro (CPNPC em 492 doentes – 65.5%; melanoma em 159 – 21.2%; carcinoma de células renais em 94 – 12.5% e outros tipos de cancro em 6 – 0.8%) e tratados com ICIs anti-PD-1 nos departamentos de oncologia de 15 centros italianos entre setembro de 2013 e maio de 2018, dos quais 85 apresentavam uma DA (vs. 666 sem DA). Dos 85 doentes com DA pré-existente, 56 (65.9%) experienciaram irAEs, sendo que 8 (9.4%) experienciaram irAEs de grau 3/4 e 40 (47.1%) experienciaram uma exacerbação da doença de base. A incidência de irAEs no grupo de doentes com DA foi superior à do grupo sem DA (65.9% vs. 39.9%, $p < 0.0001$), no entanto, não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos relativamente ao risco de desenvolver irAEs de grau 3 ou 4. A taxa de descontinuação do tratamento foi de 7% em doentes com DA pré-existente e de 7.2% em doentes sem DA. Da mesma forma, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que diz respeito à taxa de resposta, sobrevida livre de progressão ou sobrevida global, o que sugere que estes doentes beneficiam de forma semelhante do tratamento com ICIs. Por fim, verificou-se que a incidência de irAEs foi superior em doentes do sexo feminino, independentemente do grau de severidade,

apresentando um risco 1.4 vezes superior do que os doentes do sexo masculino, o que requer investigação adicional.

Um estudo cohort retrospectivo de Tison *et al*⁸, multicêntrico, realizado entre janeiro de 2017 e janeiro de 2018, analisou dados de 3 redes nacionais de especialistas em oncologia e autoimunidade, em França, avaliando 112 doentes com DA tratados com ICIs no que diz respeito à ocorrência de exacerbações da doença de base, ocorrência de irAEs e resposta ao tratamento. As doenças autoimunes mais frequentes foram a psoríase (n = 31), a artrite reumatóide (n = 20) e a doença inflamatória intestinal (n = 14) e os tipos de cancro para os quais receberam imunoterapia foram melanoma (n = 66), CPNPC (n = 40) e outros tipos de cancro (n = 6). No geral, 79 dos 112 doentes (71%) experienciaram um evento adverso: uma exacerbação da doença de base em 47% dos doentes (n = 53), um irAE não relacionado com a doença de base em 42% (n = 47) ou ambos em 18% (n = 20). As exacerbações da DA foram ligeiras em 70% dos casos (n = 35) e severas em 15 (30%) e os irAEs foram ligeiros em 60% dos doentes (n = 27) e severos em 40% (n = 18). A maioria dos eventos adversos resolveram apenas com corticoterapia. Foi necessária a descontinuação permanente da terapêutica com ICIs em 24 dos 112 doentes (21%) devido a imunotoxicidade. Os irAEs foram mais frequentes (79% vs. 36%) e mais severos (55% vs. 38%) em doentes tratados com ipilimumab do que em doentes tratados com anti-PD-1/ anti-PD-L1. As exacerbações foram mais frequentes em doentes com psoríase/ artrite psoriática ou artrite reumatóide e mais graves em doentes com doença inflamatória intestinal, sublinhando a necessidade de maior precaução com este grupo de doentes. Este estudo reporta uma menor sobrevida livre de progressão em doentes a receber terapêutica imunossupressora no momento de início do tratamento com ICIs (3.8 meses vs. 12 meses, p = 0.006); o mesmo se verificou em doentes que experienciaram exacerbação da sua doença de base ou um irAE, o que contraria dados de alguns estudos^{19,20} que sugerem a existência de uma associação entre a ocorrência de eventos adversos e uma melhor resposta ao tratamento.

Os resultados apresentados sugerem que, apesar de os doentes com patologia autoimune apresentarem um risco mais elevado de desenvolver eventos adversos relacionados com o tratamento, estes tendem a ser ligeiros e de fácil resolução, não apresentando um maior risco de desenvolver irAEs mais severos do que a população geral. Além disso, em termos de resposta ao tratamento e eficácia, estes doentes parecem beneficiar dos ICIs de igual forma, quando comparados com doentes sem DA. Os autores destes estudos consideram que a utilização de ICIs em doentes com patologia autoimune pode ser considerada, desde que no contexto de uma equipa multidisciplinar, após avaliação dos riscos e benefícios para cada doente e com uma monitorização rigorosa dos eventos adversos.⁴⁵

4. Anti-PD-1/ Anti-PD-L1 no tratamento de cancro do pulmão em doentes com DA

Um estudo retrospectivo de 2018 avaliou a segurança do tratamento de CPNPC com ICIs anti-PD-1 ou anti-PD-L1 em 56 doentes com DA pré-existente.⁴⁹ 45% dos doentes apresentavam uma DA reumatológica (n = 25) sendo as mais frequentes a artrite reumatóide (n = 11) e a polimialgia reumática (n = 5); 29% dos doentes uma DA dermatológica (n = 16), sendo a psoríase a mais frequente (n = 14); 16% uma DA endócrina (n = 9), com 5 casos de doença de Graves e 4 casos de tiroidite de Hashimoto; 11% uma doença inflamatória intestinal (n = 6), com 3 casos de colite ulcerosa e 3 casos de doença de Chron; 5% uma DA neurológica (n = 3) e 5% outras DA (n = 3). 55% dos doentes experienciaram um evento adverso: 23% desenvolveram uma exacerbação da doença de base (n = 13) e 38% um irAE (n = 21), sendo que 5% experienciaram ambos (n = 3). A maioria das exacerbações verificadas foram ligeiras, com 87% de grau 1 ou 2 e 13% de grau 3, tendo sido necessário recorrer a corticoterapia sistémica em 4 doentes, sem necessidade de descontinuação permanentemente do ICI em nenhum. Verificou-se uma maior ocorrência de exacerbações em doentes com DA reumatológica do que com DA não reumatológica (40% vs. 10%, p = 0.01), bem como em doentes com sintomatologia ativa ao início do tratamento. Em relação aos irAEs, 74% foram de grau 1 ou 2 (30% dos 56 doentes incluídos no estudo) e 26% de grau 3 ou 4 (11% dos 56 doentes incluídos), sendo que mesmo os irAEs de grau 3 ou 4 resolveram apenas com tratamento de suporte e corticoterapia sistémica, sem necessidade de outros fármacos imunossupressores. Existiu necessidade de descontinuação permanente da terapêutica com anti-PD-1/ anti-PD-L1 em 14% dos doentes (n = 8) devido à ocorrência de irAEs. A incidência de irAEs de maior severidade verificada neste estudo é comparável à que foi reportada em ensaios clínicos que excluíram doentes com patologia autoimune (11% vs. 7 a 15%) e a taxa de descontinuação do anti-PD-1 foi ligeiramente superior neste estudo (14% vs. 3 a 8%). Não foi reportada a existência de uma associação estatisticamente significativa entre a utilização de fármacos imunomoduladores no momento de início da imunoterapia e a resposta ao tratamento ou entre o desenvolvimento de uma exacerbação da DA e a resposta ao tratamento.

Em 2019 foi reportado um caso clínico de um doente com granulomatose com poliangeíte (anteriormente designada de granulomatose de Wegener) bem controlada, diagnosticado com CPNPC e tratado com um anticorpo anti-PD-1 (pembrolizumab). O doente obteve uma boa resposta anti-tumoral parcial sem ocorrência de irAEs ou exacerbações da GPA.⁵⁰ No mesmo ano, outro caso clínico descreve uma doente com hepatite C crónica ativa e LES bem controlado e sem lesão de órgão-alvo, diagnosticada com CPNPC e tratada com um ICI anti-PD-1 (nivolumab) para esse efeito. A doente obteve uma resposta parcial ao tratamento, que se manteve durante pelo menos 19 meses, bem como uma excelente tolerabilidade, uma vez

que não experienciou qualquer irAE, exacerbação da DA ou agravamento da disfunção hepática.⁵¹

Já em 2020⁵², um estudo retrospectivo analisou os outcomes de 61 doentes com particularidades clínicas (nomeadamente hepatite B, tuberculose, HIV, doença pulmonar intersticial e 2 doentes com doenças autoimunes – um com doença de Behçet e outro com artrite reumatóide), diagnosticados CPNPC e tratados com inibidores de PD-1 entre janeiro de 2015 e outubro de 2018. O doente com doença de Behçet não experienciou quaisquer irAEs ou exacerbação da DA. Já o doente com AR experienciou uma exacerbação da doença de base, com artralguas de grau 2 e necessidade de administração de prednisolona, sem interrupção do ICI.

Com base nos resultados obtidos, doentes com patologia autoimune tratados com anti-PD-1 para CPNPC apresentam maior risco de experienciar eventos adversos do que doentes sem patologia autoimune, mas não de desenvolver irAEs mais severos (grau 3 ou 4); estes eventos adversos são maioritariamente ligeiros e de fácil resolução. Os autores consideram segura a utilização de ICIs em doentes com CPNPC e doença autoimune pré-existente, desde que assegurada a monitorização apertada de eventos adversos.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os estudos realizados com o intuito de averiguar a segurança da imunoterapia com ICIs no tratamento de vários tipos de cancro em doentes com patologia autoimune sugerem que estes doentes apresentam, efetivamente, um maior risco de experienciar eventos adversos do que doentes sem patologia autoimune, mas não de desenvolver irAEs mais severos (grau 3 ou 4). Adicionalmente, estes eventos adversos são maioritariamente ligeiros e de fácil resolução, sendo rara a ocorrência de fatalidades como consequência de imunotoxicidade. No geral, os autores consideram que a utilização de ICIs em doentes com patologia autoimune pode ser considerada, especialmente no caso de doenças autoimunes mais ligeiras e bem controladas. No entanto, sublinham a importância de uma maior precaução quando estão em causa doentes com sintomas ativos da sua DA, uma vez que se verificou que apresentam um risco superior de experienciar eventos adversos e que, uma vez que representam uma pequena percentagem dos doentes estudados, pode não ser possível extrapolar as conclusões para este grupo de doentes.

Outro dado importante reportado nestes estudos foi a ocorrência de exacerbações da DA significativamente mais frequente em doentes com patologia autoimune do foro reumatológico (nomeadamente com AR ou psoríase) do que em DA não-reumatológicas (p.e. DII, dermatológicas e tiroideias). Um dos estudos reportou que, apesar de menos frequentes, as exacerbações são mais graves em doentes com DII, o que reforça a necessidade de precaução com estes doentes. A divisão por subtipo de DA com o objetivo de averiguar diferenças na taxa de exacerbação da doença de base consoante os sistemas afetados apresenta relevância clínica e poderá integrar estudos futuros, permitindo a obtenção de resultados mais detalhados.

Uma das condições para que seja instituída a terapêutica com ICIs neste grupo de doentes é que exista uma monitorização rigorosa de eventos adversos. Estima-se que a exacerbação da doença autoimune de base possa ocorrer entre 1 a 260 dias após o início da terapêutica com anti-PD-1 em doentes com CPNPC, o que implica uma vigilância prolongada destes doentes.⁴⁹ Sintomas inespecíficos como fadiga, perda de peso, intolerância ao frio e palpitações são comuns em doentes oncológicos e podem facilmente passar despercebidos ou ser incorretamente diagnosticadas.⁵³ Atrasos no diagnóstico e no tratamento podem levar ao agravamento dos sintomas e posteriores complicações. Assim sendo, os médicos especialistas deverão estar vigilantes, monitorizando rigorosamente sintomas inespecíficos e alterações de parâmetros laboratoriais, para que possam prontamente diagnosticar e tratar corretamente os irAEs.

A imunoterapia com ICIs representa uma opção terapêutica vantajosa para doentes diagnosticados com cancro do pulmão em estadió avançado, conferindo evidentes benefícios clínicos, que, no entanto, não são transversais a todos os doentes. Os dados existentes relativamente à eficácia da terapêutica com ICIs em doentes com DA vs. doentes sem DA são contraditórios.^{38-40,43,48,49} O único estudo prospetivo realizado até à data que avaliou este fator não demonstrou diferenças entre os dois grupos na resposta ao tratamento ou na sobrevivência global,⁴⁶ sugerindo que doentes com patologia autoimune diagnosticados com cancro podem beneficiar de igual forma desta terapêutica. Apesar da extensa investigação na área dos biomarcadores preditivos de resposta à imunoterapia, a expressão tumoral de PD-L1 é o que apresenta uma relação mais clara com a resposta ao tratamento. Esta é uma área importante de exploração adicional, uma vez que a identificação de outros biomarcadores permitirá a seleção dos doentes nos quais os ICIs terão maior eficácia, evitando a administração destes fármacos em doentes que não beneficiariam dos mesmos. Este seria um fator importante na decisão de instituir ou não esta terapêutica em doentes com patologia autoimune, conferindo ao clínico algum grau de certeza relativamente aos benefícios clínicos obtidos com o tratamento, apesar dos riscos inerentes.

Investigação adicional no sentido de esclarecer quais os mecanismos imunológicos específicos que levam à disrupção da tolerância imunológica e à ocorrência de irAEs, facilitaria a identificação de biomarcadores que permitam identificar doentes em maior risco de experienciar eventos adversos, bem como o desenvolvimento de um tratamento dirigido, de forma a controlar a inflamação e a lesão tecidual com mínima interferência nos efeitos anti-tumorais.

Tendo em conta que os doentes com cancro do pulmão apresentam frequentemente indicações para a terapêutica com corticosteróides, é importante referir que vários estudos relataram uma pior resposta ao tratamento com ICIs bem como um pior controlo da doença quando os doentes são expostos a corticoterapia nos primeiros 28 dias do tratamento. Já a sua utilização mais tardia, geralmente na abordagem terapêutica de irAEs, não parece afetar negativamente a resposta anti-tumoral. Assim sendo, ao considerar a instituição do tratamento com ICIs em doentes com patologia autoimune a receber corticoterapia de base, é importante averiguar a possibilidade de descontinuação desta terapêutica antes do início da imunoterapia. No entanto, outros estudos não reportam qualquer correlação entre a corticoterapia de base e a resposta à terapêutica, pelo que, devido à heterogeneidade de resultados no que diz respeito a esta temática, é desejável a realização de estudos prospetivos para que se possam traçar conclusões convincentes.

Alguns estudos⁵⁴⁻⁵⁶ demonstraram que, em doentes com cancro, nomeadamente com CPNPC, que obtiveram resposta ao tratamento com anti-PD-1/ anti-PD-L1, os benefícios da

terapêutica podem permanecer mesmo após a descontinuação do ICI devido à ocorrência de irAEs, o que sugere que o efeito da imunoterapia permanece e que a sua interrupção não afeta a sua eficácia.²⁵ Apesar de ser preferível a identificação e o tratamento precoces de eventos adversos, de modo a reduzir o risco de complicações severas e, sempre que possível, a permitir a continuidade do tratamento ou apenas uma interrupção temporária, estando os doentes com patologia autoimune em maior risco de desenvolver eventos adversos, pode inferir-se que, mesmo em caso de necessidade de interrupção permanente do ICI devido a imunotoxicidade, os efeitos anti-tumorais se mantêm, o que representa uma vantagem e um fator a favor da instituição desta terapêutica neste grupo de doentes. Mais evidência é necessária para que se possa determinar com segurança se os doentes devem descontinuar a terapêutica com ICIs após obterem resposta clínica, bem como para determinar a duração ótima do tratamento necessária para que se atinja a resposta máxima.⁵⁴

A decisão de iniciar a terapêutica com ICIs em doentes com patologia autoimune deve ter em consideração diversos fatores, nomeadamente a severidade e grau de controlo da doença autoimune, se existe necessidade de terapêutica imunossupressora crónica, o prognóstico do cancro, a existência de terapêuticas alternativas, bem como as preferências do doente em causa, que deverá ser informado relativamente aos riscos e benefícios de cada opção terapêutica.⁴⁵ Importa que seja uma decisão tomada por uma equipa multidisciplinar e que seja garantida a vigilância do doente e a monitorização rigorosa de possíveis eventos adversos, bem como o seu tratamento correto e atempado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Daniela pela disponibilidade, simpatia e tranquilidade em todos os momentos da realização deste trabalho.

Ao Carlos, pelas palavras de incentivo e pelo apoio incondicional durante todo o processo.

À minha família, sem a qual nada seria possível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016; 54: 139–148.
2. Kennedy LC, Bhatia S, Thompson JA, Grivas P. Preexisting Autoimmune Disease : Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Solid Tumors. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2019; 17: 750–757.
3. Pantuck, Morgan; McDermott, David; Drakaki A. To Treat or Not to Treat : Patient Exclusion in Immune Oncology Clinical Trials Due to Preexisting Autoimmune Disease. *Cancer*. 2019; : 1–8.
4. Tocut M, Brenner R, Zandman-goddard G. Autoimmune phenomena and disease in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev*. 2018; 17: 610–616.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019; 144: 1941–1953.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019; 69: 7–34.
7. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25: 447–468.
8. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94: 1623–1640.
9. Corrales L, Scilla K, Caglevic C, Miller K, Oliveira J, Rolfo C. Immunotherapy in Lung Cancer : A New Age in Cancer Treatment. *Immunother (Advances Exp Med Biol)*. 2018; : 65–95.
10. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2018; 154: 1416–1423.
11. Raju, Shine; Joseph, Ranjit; Sehgal S. Review of checkpoint immunotherapy for the management of non-small cell lung cancer. *ImmunoTargets Ther*. 2018; : 63–75.

12. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nat Publ Gr.* 2018.
13. Lantuejoul S, Sound-tsaio M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019 : Perspective From the IASLC Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2019.
14. Dumenil C, Massiani M, Dumoulin J, Giraud V, Labrune S, Chinet T et al. Clinical factors associated with early progression and grade 3 – 4 toxicity in patients with advanced non-small-cell lung cancers treated with nivolumab. *PLoS One.* 2018; : 1–15.
15. Cappelli, Laura C.; Gutierrez, Anna Kristina; Bingham Clifton O.; Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review of the literature. *Arthritis Care Res.* 2018; 69: 1751–1763.
16. Pauken KE, Dougan M, Rose NR, Lichtman AH, Sharpe AH. Adverse Events Following Cancer Immunotherapy : Obstacles and Opportunities. *Trends Immunol.* 2019; 40: 511–523.
17. Cortellini A, Buti S, Agostinelli V, Bersanelli M. A systematic review on the emerging association between the occurrence of immune-related adverse events and clinical outcomes with checkpoint inhibitors in advanced cancer patients. *Semin Oncol.* 2019; 46: 362–371.
18. Hoefsmit EP, Rozeman EA, Blank CU, Haanen JBAG. Susceptible loci associated with autoimmune disease as potential biomarkers for checkpoint inhibitor- induced immune-related adverse events. *ESMO Open.* 2019; : 1–14.
19. Freeman-keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res.* 2017; 22: 886–894.
20. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatology.* 2016; 152: 45–51.
21. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3193–3198.

22. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Pigozzo J, Maio M, Altomonte M et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: Real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *J Transl Med.* 2014; 12: 1–7.
23. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: A pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 785–792.
24. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 374–378.
25. Petrelli F, Grizzi G, Ghidini M, Ghidini A, Ratti M, Panni S et al. Immune-related Adverse Events and Survival in Solid Tumors Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Immunother.* 2020; 43: 1–7.
26. Young A, Quandt Z, Bluestone JA, Parker SN, Francisco S, Francisco S et al. The balancing act between cancer immunity and autoimmunity in response to immunotherapy. *Cancer Immunol Res.* 2019; 6: 1445–1452.
27. Calabrese LH, Calabrese C. The immunopathogenesis of rheumatic immune adverse events from checkpoint inhibitors: Prospects for targeted therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2020; 32: 175–183.
28. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non–small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 2872–2878.
29. Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol.* 2018; 13: 1771–1775.
30. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Richard M, Royal RE et al. Prognostic Factors Related to Clinical Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated by CTL-Associated Antigen-4 Blockade. *Clin Cancer Res.* 2008; 13: 6681–6688.
31. Fucà G, Galli G, Poggi M, Lo Russo G, Proto C, Imbimbo M et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2019; 4: 1–8.
32. Martinez-Bernal G, Mezquita L, Auclin E et al. Baseline corticosteroids (CS) could be associated with absence of benefit to immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Ann Oncol.* 2017; 28: 4109380.

33. Donia M, Pedersen M, Svane IM, Donia M. Cancer immunotherapy in patients with preexisting autoimmune disorders. *Semin Immunopathol.* 2017; : 333–337.
34. Khan SA, Pruitt SL, Xuan L, Gerber DE, Simmons HC, Cancer C. Prevalence of Autoimmune Disease Among Patients With Lung Cancer: Implications for Immunotherapy Treatment Options. *JAMA Oncol.* 2017; 2: 1507–1508.
35. El-refai SM, Brown JD, Black EP, Talbert JC. Immune Checkpoint Inhibition and the Prevalence of Autoimmune Disorders Among Patients With Lung and Renal Cancer. *SAGE J.* 2017; : 0–4.
36. Kyi C, Carvajal RD, Wolchok JD, Postow MA. Ipilimumab in patients with melanoma and autoimmune disease. *J Immunother Cancer.* 2014; : 2–5.
37. Pedersen M, Andersen R, Nørgaard P, Jacobsen S, Thielsen P, Svane IM. Successful treatment with Ipilimumab and Interleukin - 2 in two patients with metastatic melanoma and systemic autoimmune disease. *Cancer Immunol Immunother.* 2014; 4: 1341–1346.
38. Lee B, Wong A, Kee D, Neeson P, Shackleton M, McArthur G et al. The use of ipilimumab in patients with rheumatoid arthritis and metastatic melanoma [letter]. *Ann Oncol.* 2016; 27: 10–13.
39. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 234–240.
40. Kähler KC, Eigentler TK, Gesierich A, Heinzerling L, Loquai C, Meier F et al. Ipilimumab in metastatic melanoma patients with pre-existing autoimmune disorders. *Cancer Immunol Immunother.* 2018; 67: 825–834.
41. Beck KM, Dong J, Geskin LJ, Beltrani VP, Phelps RG, Carvajal RD et al. Disease stabilization with pembrolizumab for metastatic acral melanoma in the setting of autoimmune bullous pemphigoid. *J Immunother Cancer.* 2016; : 16–20.
42. Puri A, Homsy J. The safety of pembrolizumab in metastatic melanoma and rheumatoid arthritis. 2017; : 1–5.
43. Gutzmer R, Koop A, Meier F, Hassel JC, Terheyden P, Zimmer L et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity. *Eur J Cancer.* 2017; 75.

44. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab Original article. *Ann Oncol.* 2017; 28: 368–376.
45. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2018; 168: 121–130.
46. Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, Michot JM, Routier E, Taillade L et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer.* 2018; 91: 21–29.
47. Cortellini A, Buti S, Santini D, Perrone F, Giusti R, Tiseo M et al. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases Treated with Anti-Programmed Death-1 Immunotherapy: A Real-World Transverse Study. *Oncologist.* 2019; 24: 1–11.
48. Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-brentano E, Danlos F, Routier E et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease : A Nationwide , Multicenter Cohort Study. *Arthritis Reumatol.* 2019; 71: 2100–2111.
49. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L et al. Safety of programmed death-1 pathway inhibitors among patients with non-small-cell lung cancer and preexisting autoimmune disorders. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 1905–1912.
50. Yamada T, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Miyamoto S et al. Non-small cell lung cancer treated by an anti-programmed cell death-1 antibody without a flare-up of preexisting granulomatosis with polyangiitis. *Intern Med.* 2019; 58: 3129–3132.
51. Tagliamento M, Grossi F, Paolino S, Rijavec E, Genova C, Rossi G et al. Nivolumab treatment in advanced lung cancer patient with chronic active hepatitis C and systemic lupus erythematosus. *Immunotherapy.* 2019; 11: 873–880.
52. Byeon S, Ho J, Hyun C, Jung A. PD-1 inhibitors for non-small cell lung cancer patients with special issues : Real-world evidence. *Cancer Med.* 2020; : 1–11.

53. Sun X, Roudi R, Dai T, Chen S, Fan B, Li H 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*. 2019; : 1–13.
54. Schadendorf D, Wolchok JD, Stephen Hodi F, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P et al. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: A pooled analysis of randomized phase II and III trials. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 3807–3814.
55. Tachihara M, Negoro S, Inoue T, Tamiya M, Akazawa Y, Uenami T et al. Efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies after discontinuation due to adverse events in non-small cell lung cancer patients. *BMC Cancer*. 2018; 18: 1–6.
56. Martini DJ, Hamieh L, McKay RR, Harshman LC, Brandao R, Norton CK et al. Durable clinical benefit in metastatic renal cell carcinoma patients who discontinue PD-1/PD-L1 therapy for immune-related adverse events. *Cancer Immunol Res*. 2018; 6: 402–408.

ANEXOS

Tabela I. Resumo dos resultados relativos à eficácia e segurança da utilização de ICIs em doentes com patologia autoimune.

Cancro	DA	ICI	Estudo	Nº de doentes	Fonte	Eficácia	Segurança
Melanoma	EM, AR	Anti-CTLA-4 (Ipilimumab)	Caso clínico	2	Kyi 2014 ³⁶	1 RP	Sem exacerbação da DA ou irAEs
Melanoma	CU	Anti-CTLA-4 (Ipilimumab)	Caso clínico	1	Pedersen 2014 ³⁷	1 RP	Sem exacerbação da DA ou irAEs
Melanoma	EM	Anti-CTLA-4 (Ipilimumab)	Caso clínico	1	Gettings 2015	1 RP	Exacerbação severa da DA
Melanoma	AR	Anti-CTLA-4 (Ipilimumab)	Série de casos	8	Lee 2016 ³⁸	4 RP 3 DE	Exacerbação da DA grau 1 – 4 (50%); grau 3 – 2 (25%) irAEs – 6 (75%)
Melanoma	Várias	Anti-CTLA-4 (Ipilimumab)	Retrospetivo	30	Johnson 2016 ³⁹	TRG – 6 (20%)	Exacerbação da DA – 8 (27%) irAEs grau 3-5 – 10 (33%)
Melanoma	Várias	Anti-CTLA-4 (Ipilimumab)	Retrospetivo	41	Kahler 2018 ⁴⁰	TRG – 5 (12%)	Exacerbação da DA – 12 (29.2%) irAEs – 12 (29.2%)
Melanoma	PB	Anti-PD-1 (Pembrolizumab)	Caso clínico	1	Beck 2016 ⁴¹	1 DE	Exacerbação moderada da DA
Melanoma	AR	Anti-PD-1 (Pembrolizumab)	Caso clínico	1	Puri 2017 ⁴²	1 RC	Sem exacerbação da DA ou irAEs
Melanoma	Várias	Anti-PD-1	Retrospetivo	19	Gutzmer 2017 ⁴³	6 RP (32%) 2 DE (10%)	Exacerbação da DA – 8 (42%) irAEs – 3 (16%)
Melanoma	Várias	Anti-PD-1	Retrospetivo	52	Menzies 2017 ⁴⁴	TRG – 17 (33%)	Exacerbação da DA – 20 (38%) irAEs – 15 (29%)
Vários	Várias	Vários	Revisão sistemática	123	Abdel-Wahab 2018 ⁴⁵	N/A	Exacerbação da DA – 50 (41%) irAEs – 31 (25%) Ambos – 11 (9%)
Vários	Várias	Anti-PD-1	Prospetivo	45	Danlos 2018 ⁴⁶	Semelhante em doentes com e sem DA	Exacerbações da DA – 11 (24%) irAEs – 9 (20%)
Vários	Várias	Anti-PD-1	Retrospetivo	85	Cortellini 2019 ⁴⁷	Semelhante em doentes com e sem DA	Exacerbação da DA – 40 (47%) irAEs – 56 (66%)
Vários	Várias	Vários	Retrospetivo	112	Tison 2019 ⁴⁸	TRG – 51 (49%)	Exacerbação da DA – 53 (47%) irAEs – 47 (42%) Ambos – 20 (18%)
CPNPC	Várias	Anti-PD-(L)1	Retrospetivo	56	Leonardi 2018 ⁴⁹	TRG – 11 (22%)	Exacerbação da DA – 13 (23%) irAEs – 21 (38%) Ambos – 3 (5%)
CPNPC	GPA	Anti-PD-1 (Pembrolizumab)	Caso clínico	1	Yamada 2019 ⁵⁰	1 RP	Sem exacerbação da DA ou irAEs
CPNPC	LES	Anti-PD-1 (Nivolumab)	Caso clínico	1	Tagliamento 2019 ⁵¹	1 RP	Sem exacerbação da DA ou irAEs
CPNPC	DB, AR	Anti-PD-1	Retrospetivo	2	Byeon 2020 ⁵²	N/A	DB – sem exacerbação da DA ou irAEs AR – exacerbação ligeira da DA

Abreviaturas: **CPNPC** – Cancro do pulmão de não-pequenas células; **EM** – Esclerose Múltipla; **AR** – Artrite Reumatóide; **CU** – Colite Ulcerosa; **PB** – Penfingoide Bolhoso; **GPA** – Granulomatose com Poliangéite; **DB** – Doença de Behçet; **RP** – Resposta parcial; **DE** – Doença estável; **RC** – Resposta completa; **TRG** – Taxa de Resposta Global; **N/A** – não aplicável; **DA** – Doença Autoimune; **irAEs** – immune-related adverse events