



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FRANCISCO LUÍS SANTOS OLIVEIRA

***Novas abordagens da imunoterapia no tratamento do carcinoma de
pequenas células do pulmão***

ARTIGO DE REVISÃO DA NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
MESTRE DANIELA SOFIA MADAMA SANTOS SILVA
PROFESSOR DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO

ABRIL/2022

Novas abordagens da imunoterapia no tratamento do carcinoma de pequenas células do pulmão

Artigo de revisão

Francisco Luís Santos Oliveira¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(franciscooliveira161@gmail.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área Científica: Pneumologia.

Orientadora: Mestre Daniela Madama, Assistente Hospitalar.

Coimbra, abril de 2022

Índice

Lista de Abreviaturas e Siglas	2
Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução	5
Metodologia.....	7
Discussão.....	8
Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão.....	8
Apresentação Clínica e Diagnóstico.....	8
Estadiamento	8
Tratamento.....	10
Imunoterapia.....	11
Imunoterapia no Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão	13
Inibidores dos <i>Check-points</i> Imunes (ICIs)	13
Atezolizumab	13
Durvalumab	13
Nivolumab.....	17
Pembrolizumab.....	19
Nivolumab, Atezolizumab e Ipilimumab	21
Outros fármacos.....	23
Vacinas / Células Dendríticas.....	25
Novos Alvos Terapêuticos.....	27
Biomarcadores.....	30
Conclusão	32
Agradecimentos	34
Referências Bibliográficas	35
Anexos	42
Anexo 1	42
Anexo 2	45
Anexo 3	46

Lista de Abreviaturas e Siglas

Ac - Anticorpo Monoclonal

APC - Células Apresentadoras de Antígeno

CD - *Cluster* de Diferenciação

IC - *Checkpoint* Imune

CIK *Cells* - *Cytokine-induced killer cell*

CTLA-4 - Antígeno Associado ao Linfócito T Citotóxico 4

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

ED-SCLC - Doença Extensa do Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão

EMA - Agência Europeia do Medicamento

FDA - *Food and Drug Administration*

ICIs - Inibidores dos *Checkpoints* Imunes

LD-SCLC - Doença Limitada do Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão

NK - *Natural Killer*

NSCLC - Carcinoma de Não Pequenas Células do Pulmão

NSE - Enolase-Específica do Neurónio

WHO - Organização Mundial de Saúde

OS - Sobrevida Global

PARP - *poly* ADP-ribose polimerase

PD-1 - Proteína da Morte Celular Programada 1

PD-L1 - Ligando da Proteína da Morte Celular Programada 1

PD-L2 - Ligando da Proteína da Morte Celular Programada 2

PFS - Sobrevida Livre de Recorrência

PS - *Performance Status*

SCLC - Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão

TACE - Quimio-Embolização Arterial por Transcateter

TLn - Linfócito T *Naive*

TNM - *Tumor Node Metastasis*

VEGF - Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

Resumo

Introdução: O SCLC representa cerca de 15% das neoplasias do pulmão e tem sido associado a mau prognóstico, apresentando taxas de sobrevivência global aos 5 anos de 10%. Esta neoplasia está intimamente associada à exposição ao tabaco. O SCLC apresenta inicialmente uma boa resposta à QT, mas rapidamente desenvolve resistência a esta, com recidiva frequente aos 6 meses. Durante décadas, o tratamento desta patologia sofreu poucas alterações, consistindo-se numa QT à base de platina e etoposido. Com a revolução da imunoterapia, este paradigma tem vindo a ser alterado com novas ofertas terapêuticas a serem propostas para estes doentes.

Materiais e Métodos: Para a elaboração desta revisão da literatura foi consultada a base de dados *PubMed*. Incluíram-se, ainda, alguns artigos importantes complementares, nomeadamente relacionados com o SCLC, imunoterapia e os novos fármacos aprovados. Após a análise criteriosa de 79 artigos, realizou-se o presente trabalho.

Resultados: As terapêuticas de imunoterapia que foram aprovadas pela EMA e estão atualmente disponíveis para o SCLC são o atezolizumab e durvalumab, que vierem revolucionar o prognóstico destes doentes. São ambos anticorpos anti-PD-L1, que mostraram um aumento significativo na sobrevida global e na progressão livre de doença, com poucos efeitos adversos. Outros alvos terapêuticos têm sido estudados no tratamento do SCLC, demonstrando um aumento objetivo nas taxas de resposta e progressão livre de doença, mas que depois não se traduzem num aumento significativo da sobrevida global. Vários biomarcadores têm vindo a ser estudados e, de facto, alguns mostraram resultados promissores, nomeadamente a enolase específica do neurónio e a carga mutacional do tumor. Ambos se associaram a pior prognóstico e foram apontados como potenciais preditores da eficácia da imunoterapia, carecendo de mais estudos que corroborem esta associação.

Conclusão: Diversos estudos estão a ser desenvolvidos, sobretudo combinações de imunoterapia e terapêutica dirigida, com o objetivo de determinar com mais clareza o melhor tratamento a ser instituído nos doentes com SCLC. Uma limitação transversal a vários estudos foi o reduzido número de pacientes nas amostras; e, apesar de se observar um aumento numérico da sobrevida global e progressão livre de recorrência, estes nem sempre se traduziram em relevância estatística. Associadamente é necessário ter-se em conta as características individuais dos doentes, de forma a garantir uma terapêutica mais personalizada.

Palavras-chave: Imunoterapia; Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão; Novas Abordagens.

Abstract

Introduction: SCLC represents about 15% of lung neoplasms and has been associated with poor prognosis, with overall survival rates at 5 years of 10%. This cancer is closely associated with exposure to tobacco. SCLC initially responds well to chemotherapy, but quickly develops resistance to it, with frequent relapse after 6 months. For decades, the treatment of this pathology underwent few changes, consisting of platinum and etoposide-based chemotherapy. With the revolution of immunotherapy, this paradigm has been changed with new therapeutic offers being proposed for these patients.

Materials and Methods: Bibliographic research was carried out on Pubmed database and articles from the last 5 years were selected. Some additional important articles were also included, namely related to SCLC, immunotherapy and the new approved drugs. After the careful analysis of 79 articles, the present work was carried out.

Results: The immunotherapy therapies that have been approved by the EMA and are currently available for SCLC are atezolizumab and durvalumab, which seems to have revolutionised the prognosis of these patients. They are both anti-PD-L1 antibodies and they have shown a significant increase in overall survival and disease-free progression, with few adverse effects. Other therapeutic targets have been studied in the treatment of SCLC, demonstrating an objective increase in response rates and disease-free progression, however they do not translate into a significant increase in OS. Several biomarkers have been studied and, indeed, some have shown promising results, namely neuron-specific enolase and tumour mutational burden. Both were associated with worse prognosis and were pointed out as potential predictors of immunotherapy efficacy, lacking further studies to corroborate this association.

Conclusion: Several studies are being developed, particularly combinations of immunotherapy and targeted therapy, with the aim determining more clearly the best treatment to be instituted in patients with SCLC. A limitation across several studies was the small number of patients in the samples; and, although a numerical increase in OS and PFS was observed, these did not always translate into statistical relevance. In addition, the individual characteristics of patients should be considered in order to ensure a more personalised treatment.

Keywords: Small Cell Lung Carcinoma; Immunotherapy; New Approaches.

Introdução

A neoplasia do pulmão é, atualmente, a segunda neoplasia mais diagnosticada em todo o mundo, representando 11,4% de todas as neoplasias e assumindo-se como a principal causa de morte por cancro, representando 18% do total de mortes por esta patologia. (1-3) Em Portugal, em 2018, a neoplasia do pulmão representou a principal causa de morte por cancro no sexo masculino com 3 278 mortes, e em 2020, foram diagnosticados 5 415 novos casos de cancro do pulmão, representando a terceira neoplasia maligna mais incidente depois do cancro da próstata e da mama. (4) A sua incidência e mortalidade é cerca de 3 a 4 vezes superior em países desenvolvidos, comparativamente a países em desenvolvimento. (2) O seu prognóstico é pobre, com uma taxa de sobrevivência 5 anos após o diagnóstico. (1) A sua maior incidência ocorre entre os 40 e os 80 anos. (5)

O principal fator de risco para esta neoplasia é o tabaco, que confere um risco 10 vezes superior de desenvolver cancro do pulmão. (3, 6) Outros fatores de risco são a exposição ocupacional a asbestos, níquel, gás mostarda, arsénio e hidrocarbonetos. (5, 6)

A Organização Mundial de Saúde (WHO) divide as neoplasias epiteliais do pulmão em 2 grandes grupos: Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão (SCLC) e Carcinoma de Não Pequenas Células do Pulmão (NSCLC). (3, 5, 6) Neste último grupo estão incluídos o adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, o carcinoma de células grandes e outros. (5, 6)

O SCLC representa cerca de 15% de todas as neoplasias do pulmão. (6-8) Este subtipo diz respeito a um carcinoma neuro-endócrino altamente agressivo, que apresenta um crescimento rápido com elevada capacidade metastática, características que lhe conferem uma alta taxa de mortalidade. (3, 6, 7) Surge tipicamente em indivíduos com idades avançadas e com hábitos tabágicos pesados. A deteção precoce é desafiadora devido à sintomatologia inespecífica e o rápido crescimento tumoral, tornando os testes de rastreio ineficazes nas fases iniciais da doença.(9) Nestes doentes, a sobrevida aos 5 anos é bastante reduzida, rondando aproximadamente os 10%; na ausência de tratamento a esperança média de vida destes doentes situa-se entre os 2 a 4 meses. (3, 7)

O SCLC apresenta inicialmente uma boa taxa de resposta à quimioterapia (QT), entre 70% a 80%, e sensibilidade à radioterapia, levando por vezes a uma notável melhoria clínica e radiológica (10-13); no entanto, rapidamente desenvolve resistência em consequência da sua alta carga mutacional, nomeadamente em oncogenes e genes supressores tumorais, (3, 7, 14) da exposição ao tabaco e da formação de antigénios de novo. (15) Na maioria dos doentes ocorre recidiva aos 6 meses, que por vezes é refratária à QT, com uma sobrevida global média de 8 a 12 meses. (10-13)

O tratamento atualmente aprovado e disponível para o SCLC tem sofrido poucas alterações ou inovações, baseando-se essencialmente numa QT à base de platina, havendo uma necessidade urgente de encontrar novas abordagens terapêuticas para estes pacientes. Neste sentido, vários estudos relativos a novas abordagens terapêuticas têm surgido, sendo a mais promissora a imunoterapia, constituindo esta última o avanço mais significativo nas últimas décadas no tratamento desta doença. (16)

Assim, esta revisão tem como objetivo sistematizar os recentes avanços das novas terapêuticas com imunoterapia no tratamento do SCLC, realçando as vantagens e desvantagens destes agentes em relação às terapêuticas atuais, com principal foco na sobrevida global (OS), sobrevivência livre de recorrência (PFS) e as principais reações adversas (consultar classificação anexo 2), de forma a que a abordagem clínica destes doentes seja sempre a mais correta e atualizada de acordo com as mais recentes evidências científicas.

Metodologia

Para a realização desta revisão da narrativa foi feita uma pesquisa na base de dados *PubMed* utilizando a seguinte equação: “*Immunotherapy AND small cell lung carcinoma*”. De forma a restringir os resultados, aplicaram-se os seguintes filtros: “*full text*”, “*last 5 years*”, “*humans*” e “*english*”.

Com esta equação, e até à data da última pesquisa efetuada (09/2021), obtiveram-se 1 965 artigos. A seleção inicial foi feita com base no título, dos quais foram excluídos 1 829 por não se relacionarem com o objetivo desta revisão. Após esta fase restaram 136 artigos dos quais foram selecionados 66 artigos após a leitura do resumo dos mesmos.

A este total de referências bibliográficas foi necessário acrescentar mais 10 artigos, 3 livros de Patologia, Imunologia e Pneumologia e consulta de alguns websites que permitiram complementar a elaboração desta revisão.

Posto isto, elaborou-se a presente revisão da narrativa, após a análise cuidada dos 79 artigos selecionados.

Discussão

Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão

Apresentação Clínica e Diagnóstico

O SCLC é um tumor agressivo com origem em células neuroendócrinas (3, 7), sendo a sua forma de apresentação mais comum, a presença de uma massa volumosa, com envolvimento do mediastino. Ao diagnóstico, entre 75% a 80% dos doentes apresentam envolvimento extratorácico. (7, 17)

Clinicamente, os sintomas mais comuns são tosse, pieira, dispneia, hemoptises, perda de peso, paralisia do nervo recorrente, anorexia e fadiga. (7) Para além destas, uma outra manifestação clínica frequentemente associada ao SCLC são as síndromes paraneoplásicas, presentes em 15-20% dos pacientes ao diagnóstico, dos quais se destacam, pela sua maior frequência, o Síndrome de Cushing, a Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormona Antidiurética e Síndrome de Lambert-Eaton. (7, 13) Este mecanismo dá-se pela reação cruzada entre as células cancerígenas e os diferentes componentes do sistema nervoso através de anticorpos já conhecidos. O desenvolvimento destas síndromes paraneoplásicas imuno-mediadas tem sido associado a maior sobrevivência. (13)

Os locais mais comuns de metastização são o cérebro, fígado, glândulas suprarrenais e osso. Cerca de 20% dos pacientes apresentam-se com metástases cerebrais ao diagnóstico. (3, 7)

O diagnóstico do SCLC é histopatológico, pelo que implica a realização de uma de biópsia que, dependendo da localização do tumor, pode ser por broncoscopia, mediastinoscopia, ecografia endo-traqueal/endo-bronquica, aspiração por agulha fina transtorácica e, por vezes, é necessária uma abordagem cirúrgica, com recurso a uma toracoscopia. (7, 17)

Estadiamento

Todos os doentes com SCLC devem fazer uma avaliação inicial com história clínica, exame físico, análises laboratoriais, exames de imagem e avaliação funcional, esta última com base no *Performance Status (PS)*, da *Eastern Cooperative Oncology Group*.

O exame de imagem de eleição é a Tomografia Computadorizada toraco-abdomino-pélvica com contraste. Na suspeita de metástases cerebrais deve ser feita uma Ressonância Magnética Cerebral; e na suspeita de metástases ósseas uma Tomografia por

Emissão de Positrões com Fluorodesoxiglicose ou, caso esta não se encontre disponível, uma cintigrafia óssea alternativamente. (7, 10, 17)

O SCLC pode ser classificado segundo a classificação *Tumor Node Metastasis* da OMS (TNM), (Tabela 1) ou em estádios clínicos funcionais de acordo com *Veteran's Administration Lung Cancer Study Group Staging System* (Tabela 2). (6, 7, 10, 17-20)

TNM do Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão	
Tamanho do Tumor Primário	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor primário < 3cm
T2	Tumor primário >3cm mas <5cm ou invade a pleura visceral ou invade o brônquio principal com >2cm da carina; T2a: >3cm mas <4cm T2b: >4cm mas <5cm
T3	Tumor primário >5cm mas <7cm ou que invade a parede torácica, pleura parietal, nervo frênico, ou pericárdio ou outro nódulo tumoral no mesmo lobo
T4	Tumor primário >7cm ou tumor invade o diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, corpo vertebral, esófago, carina ou nódulos tumorais em diferentes lobos ipsilaterais
Gânglios Linfáticos Regionais	
N0	Sem invasão de gânglios regionais
N1	Invade gânglios peri-brônquicos e/ou hilares ipsilaterais
N2	Invade gânglios linfáticos mediastínicos e/ou sub-carínicos ipsi-laterais
N3	Invade gânglios hilares/mediastínicos contra-laterais, supraclaviculares
Metástases	
M0	Sem metástases à distância
M1	Com metástases à distância
Estádios	
I	T1/T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0
IIB	T1/T2 N1 M0 T3 N0 M0
IIIA	T1/T2 N2 M0 T3 N1 M0 T4 N0/N1 M0
IIIB	T1/T2 N3 M0
IIIC	T3/T4 N3 M0
IV	Qualquer T ou N, M1

Tabela 1 – Estadiamento Tumor Node Metastasis do Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão. Oitava Edição. Adaptado de: Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.

Estádios Clínicos Funcionais	
LD-SCLC	ED-SCLC
Tumor limitado a: um hemitórax; gânglios linfáticos hilares ou supraclaviculares ipsilaterais; sem metástases extra-torácicas.	Pacientes não candidatos a cirurgia e que não cumprem os critérios de doença limitada.

Tabela 2 - Classificação em Estádios Clínicos Funcionais do SCLC. Doença Limitada Carcinoma de pequenas células do pulmão (LD-SCLC). Doença extensa do carcinoma de pequenas células do pulmão (ED-SCLC). Adaptado de: Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? Lung Cancer. 2002;37(3):271-6.

Tratamento

O tratamento do SCLC é escolhido conforme o objetivo, ou seja, se há intuito curativo (doença limitada) ou intuito paliativo (doença extensa) e é sempre determinado através de uma abordagem multidisciplinar. (10) Apenas cerca de um terço dos doentes com SCLC tem doença limitada ao diagnóstico. (7, 14)

O tratamento *gold standard* para a doença limitada do SCLC (LD-SCLC) é a QT, nomeadamente com duplete de platina e etoposido, concomitante com radioterapia torácica. (3, 6, 7) Relativamente à doença extensa do SCLC (ED-SCLC) o tratamento de primeira linha é QT, especificamente com etoposido combinado com cisplatina ou carboplatina. (6, 21) Sempre que há um diagnóstico em estágio muito inicial, estágio I, pode ser pensada uma abordagem cirúrgica. (6, 10, 17) No entanto, esta apenas é possível em cerca de 5% dos casos. (18)

Atualmente as abordagens aprovadas da imunoterapia no SCLC são os fármacos atezolizumab e durvalumab em combinação com 4 a 6 ciclos de QT, estando este tratamento disponível para a todos os doentes com ED-SCLC. (10, 22) Evidências recentes sugerem que há uma maior eficácia e segurança no uso da imunoterapia comparativamente à QT isolada no tratamento da ED-SCLC. (22, 23)

No anexo 1 encontra-se o algoritmo de tratamento para o SCLC atualmente usado na prática clínica.

Imunoterapia

O Sistema Imune está em constante batalha entre providenciar vigilância contra células tumorais e, ao mesmo tempo, evitar a autoimunidade. O equilíbrio entre estas duas forças é conseguido através de recetores específicos nas células T, chamados pontos de controlo imunes (ICs), que bloqueiam a resposta imune, entre eles o antígeno associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) e a proteína da morte celular programada 1 (PD-1). (16, 24)

Os linfócitos T *naive* (TLn) expressam na sua superfície CD28 (*Cluster* de diferenciação 28) e CTLA-4, que se ligam ao ligando B7 (CD80; CD86) das células apresentadores de antígeno (APC). O recetor CD28 representa um sinal de co-estimulação para ativação e sobrevivência da célula T, enquanto que o recetor CTLA-4 representa um estímulo inibitório para a mesma. Após ativada, a célula T começa a expressar o recetor CTLA-4, sendo que quanto mais ativada estiver a célula T, maior é a expressão de CTLA-4, competindo assim com o CD28 na ligação ao ligando B7, e conseqüentemente, diminuindo a resposta imune por parte desta célula T. (13, 24) Assim, se usarmos um bloqueador do recetor CTLA-4 com um anticorpo anti-CTLA-4, vai resultar numa permanente ativação da célula T. (25)

O PD-1 é expressa na superfície dos linfócitos T efetores e *natural killer* (NK), e os seus recetores, o Ligando da Proteína da Morte Celular Programada 1 (PD-L1) e o Ligando da Proteína da Morte Celular Programada 2 (PD-L2), são expressos pelas células tumorais e pelas células inflamadas. Quando existe esta ligação ocorre uma inibição da resposta imune, ou seja, impede uma sobre-ativação das células T. (16, 24, 25) Assim, a expressão de PD-L1 pelas células tumorais permite que estas passem despercebidas pelo Sistema Imune, facilitando o seu crescimento e metastização. (25, 26)

A descoberta destes ICs permitiu a criação de anticorpos monoclonais (Ac) para os mesmos, de forma a libertar as células do sistema imune para que consigam combater as células tumorais e conseqüentemente promover a sua destruição. (27) Assim, quanto maior for a taxa de linfócitos infiltrados no tumor e a expressão de PD-L1 pelas células tumorais, maior é a eficácia da imunoterapia. (26) Todavia, o SCLC tem uma baixa expressão de PD-L1 e um reduzido número de linfócitos infiltrados no tumor, o que dificulta a sua utilização de forma eficaz enquanto alvos da imunoterapia. (7, 18) Este mecanismo está representado na Figura 1.

Vários fatores permitem que as células tumorais não sejam detetadas pelo sistema imune, dos quais se destacam, nesta patologia, a alta taxa de mutação das células tumorais e o próprio microambiente criado por estas células. (24) Este microambiente, resulta da interação entre o sistema imune e o tumor, tendo na sua composição elementos que incluem células e moléculas que podem promover ou suprimir uma resposta imune. Zhang

et al., divide este microambiente em dois tipos: um rico em células inflamatórias com uma elevada expressão de fatores de ativação das células T, interferão tipo I e citocinas de células Th-1, que por sua vez também contribuem para uma maior ativação de células T, e com conseqüente maior resposta imunitária; o outro tipo caracteriza-se por um baixo número de células inflamatórias, com maior expressão de macrófagos associados ao tumor, células supressoras mieloides e citocinas imunossupressoras, quando comparadas com a expressão das células T, o que induz um ambiente de imunossupressão. Assim, apesar de ainda não estar implementado na prática clínica, a avaliação do microambiente, teoricamente, poderá ser útil por ser um reflexo direto da interação tumoral com as células imunes na utilização da imunoterapia. (26)

Atualmente, a imunoterapia já se encontra aprovada no tratamento de vários câncers, nomeadamente do melanoma, NSCLC, linfoma, carcinoma de células renais e carcinoma vesical. (6, 26)

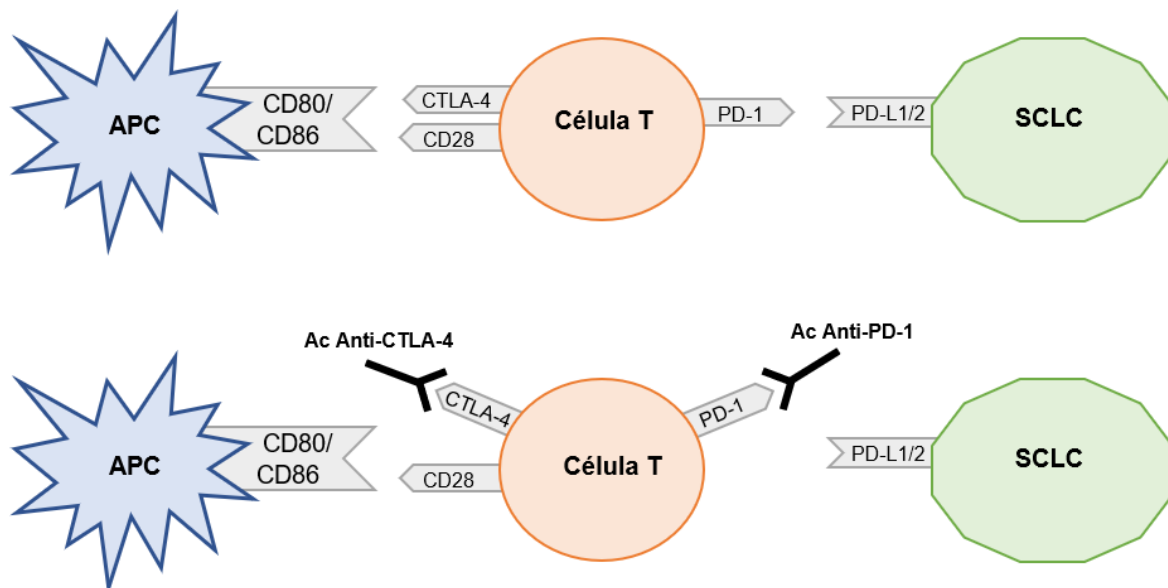


Figura 1- Esquema da interação entre células T (T cell), células apresentadoras de antígeno (APC) e células tumorais (SCLC). Adaptado de: Sereno M, Higuera O, Cruz Castellanos P, Falagan S, Mielgo-Rubio X, Trujillo-Reyes JC, et al. Immunotherapy combinations and chemotherapy sparing schemes in first line non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2021;12(12):1182-92>

Imunoterapia no Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão

Inibidores dos *Check-points* Imunes (ICIs)

Atezolizumab

O atezolizumab (TECENTRIQ®) é um anticorpo humano monoclonal Ig-G1 anti-PD-L1, atualmente aprovado na Europa, desde 2017, para o tratamento de carcinoma urotelial, NSCLC, SCLC (1ª linha em associação a carboplatina e etoposido na ED-SCLC), cancro da mama e carcinoma hepatocelular. (28)

Um estudo de fase I/III, randomizado e duplamente cego (IMpower133), quis averiguar a existência de eficácia da associação de atezolizumab com QT (etoposido+carboplatina) como primeira linha no tratamento da ED-SCLC. Foram incluídos 403 pacientes, randomizados numa proporção de 1:1, em ciclos de 21 dias, onde um grupo com 201 doentes recebeu QT (carboplatina ao 1º dia de cada ciclo e etoposido ao 1-3º dia de cada ciclo) associado a atezolizumab (1200mg no 1º dia de cada ciclo, repetida depois em cada ciclo até atingir toxicidade ou progressão da doença) e outro grupo com os restantes 203 doentes recebeu QT + placebo, nas mesmas administrações. Foi observada uma OS média de 12,3 meses e PFS média de 5,2 meses no grupo com atezolizumab + QT e 10,3 e 4,3 meses no grupo placebo + QT, respectivamente. Os efeitos adversos no grupo a realizar QT + atezolizumab foram observados em 100% dos pacientes, sendo que em 12,1% obrigou a interromper o tratamento e em 70,2% forçou a uma alteração da dose ou interrupção temporária; no grupo que recebeu placebo + QT houve suspensão do tratamento em 3,1% e alteração da dose ou interrupção em 60,7%. Os efeitos adversos mais observados foram rash (20,2% versus 10,7%), hipotireoidismo (12,6% versus 0,5%) e hepatite (7,6% versus 5,1%). Concluiu-se, por parte dos autores, que os resultados demonstraram um aumento significativo na OS no tratamento de 1ª linha do ED-SCLC com QT associada a atezolizumab e que este foi seguro comparativamente ao grupo placebo. (29-32) Este estudo levou assim à aprovação deste fármaco pela EMA em 2017 e pela FDA em 2019 para o tratamento da ED-SCLC.

Durvalumab

O durvalumab (IMFINZI®) é um anticorpo monoclonal humano, mais especificamente uma imunoglobulina IgG1. É um fármaco seletivo e com grande afinidade para o PD-L1, bloqueando a sua ligação ao PD-1 e ao CD80. (33, 34) Foi inicialmente aprovado para o tratamento de pacientes com doença avançada de NSCLC, (33) estando atualmente também indicado no tratamento da ED-SCLC, com base no estudo de fase III CASPIAN, que demonstrou uma melhoria significativa da OS em doentes com SCLC. (35) Este

fármaco tem também sido alvo de diversos ensaios que estudam e comparam a sua eficácia em regime de monoterapia ou em combinação com outros ICIs.

O tremelimumab é um anticorpo humano anti-CTLA-4, que evita a inibição da resposta da célula T. (33, 36)

Com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do Durvalumab, combinado com QT (QT) comparativamente com o tratamento apenas de QT, foi realizado um ensaio randomizado multicêntrico de fase III, CASPIAN, que envolveu 795 pacientes com ED-SCLC, divididos em três grupos iguais: um grupo com QT à base de carboplatina com etoposido (6 ciclos), outro grupo com QT e durvalumab (4ciclos de QT com 1500mg de durvalumab, seguido de 1500mg de durvalumab a cada 4 semanas, como dose de manutenção), e um último grupo com QT mais durvalumab (igual ao esquema do grupo anterior) mais tremelimumab (75mg a cada 3 semanas). Os resultados mostraram que o grupo que recebeu durvalumab com QT teve uma OS média, superior em comparação com QT isolada, sendo esta 13 meses *versus* 10,3 meses, respectivamente. Com estes resultados, os autores puderam concluir que existiu vantagem em oferecer imunoterapia em combinação com QT nos doentes com ED-SCLC, levando assim à sua aprovação pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em julho de 2020. (29, 35) O regime de tratamento aprovado consiste na administração de uma infusão durante 60 minutos de durvalumab 20mg/kg em combinação com QT a cada 3 semanas durante 4 semanas, seguido de 10mg/kg a cada duas semanas em monoterapia. (30, 37)

Apesar dos resultados observados, os efeitos adversos estiveram presentes em 98% dos doentes que foram submetidos ao tratamento com durvalumab e QT e em 97% dos que apenas realizaram QT, sendo que 25 pacientes (9%) em cada grupo tiveram que descontinuar o tratamento devido aos efeitos secundários. Os efeitos adversos de grau III e IV verificaram-se em 163 doentes (62%) no grupo QT + durvalumab e em 166 doentes (62%) no grupo de QT isolada, sendo os mais observados neutropenia e anemia. (33)

Relativamente à eficácia da associação de QT com durvalumab e tremelimumab *versus* QT isoladamente, os resultados evidenciaram que no grupo de doentes com a associação dos dois ICIs e QT, não existiu um aumento significativo da OS, quando comparado com o grupo que realizou QT sozinha, tendo havido uma OS média no primeiro grupo de 10,4 meses *versus* 10,5 meses no segundo grupo. As reações adversas verificaram-se em 99% no grupo com os dois ICIs com QT, e destas reações adversas, 45% foram severas, levando a que 21% dos pacientes tivessem que interromper a terapêutica. Destas reações adversas as mais comuns foram também a neutropenia e anemia. Assim a adição de tremelimumab à terapêutica com durvalumab combinado com QT não foi aceite

como abordagem terapêutica nos doentes com SCLC, pelo maior risco de toxicidade e por não demonstrar diferenças significativas na eficácia comparativamente à QT. (36)

O estudo NCT02484404, um estudo de fase II, envolvendo pacientes com recidivas de SCLC, pretendeu avaliar o efeito da inibição da *poly* (ADP-ribose) polimerase (PARP) na suscetibilidade do SCLC a ICIs, uma vez que a PARP é altamente expressa no SCLC. A PARP pertence à família das enzimas envolvidas na reparação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e a sua elevada expressão tem sido associada a uma maior resistência aos fármacos, e uma maior sobrevivência a estímulos tóxicos. (9) O fármaco utilizado foi olaparib, um inibidor da PARP que bloqueia a função de reparação destas enzimas. Foram, portanto, incluídos 19 doentes que receberam durvalumab (1500mg a cada 28 dias) e olaparib (300mg duas vezes ao dia, continuamente). Os resultados observados mostraram que 13 pacientes tiveram progressão da doença, 1 paciente teve resposta completa e 4 pacientes apresentaram estabilização da doença. A PFS média foi de 1,8 meses, e constatou-se uma OS média de 4,1 meses. Assim, os autores concluíram que neste estudo não foi possível estabelecer uma relação entre a administração de um PARP e o aumento da sensibilidade do SCLC à imunoterapia. (34)

Um outro estudo randomizado de fase II, realizado por Pakkala *et al.*, procurou explorar a eficácia da associação de ICIs com radiação no tratamento da recidiva do SCLC. O estudo envolveu 18 pessoas em que foi detetada recidiva de SCLC e que tiveram progressão da doença após tratamento com duas linhas diferentes, sendo uma delas obrigatoriamente com duplete de platina. Estes pacientes foram divididos em dois grupos iguais de 9 pacientes. O grupo A recebeu durvalumab (1500mg a cada 4 semanas) com tremelimumab (75mg a cada 4 semanas) e o grupo B recebeu durvalumab e tremelimumab nas mesmas doses que o anterior em combinação com radioterapia corporal estereotáxica (9Gy em 3 frações). Os resultados mostraram que a PFS média foi de 3,3 meses no grupo B e 2,1 meses no grupo A, assim como a OS média foi de 5,7 meses no grupo B e 2,8 meses no grupo A. Apesar de, numericamente, a OS e PFS terem sido superiores no grupo B, estes valores não foram estatisticamente significativos, pelo que os autores não conseguiram demonstrar, de forma clara, que houve um aumento da eficácia com a adição de radioterapia à associação de ICIs no tratamento da recidiva do SCLC. Relativamente aos efeitos adversos observados, puderam retirar do estudo que não houve aumento de toxicidade no grupo com radioterapia, o que mostrou segurança na administração de dois ICIs com radioterapia. (38)

Zhou *et al.*, reportou um caso clínico no qual um paciente com ED-SCLC recebeu durvalumab como terceira linha de tratamento e alcançou remissão de lesões metastáticas cervicais. Tratava-se de uma doente com 66 anos que teve o diagnóstico histológico de

SCLC em 2017, estadiada inicialmente com doença localizada ao pulmão direito, com invasão dos gânglios linfáticos hilares, mediastínicos e supraclaviculares direitos. Assim, foi iniciado um tratamento onde realizou 5 ciclos de QT (cisplatina + etoposido) e radioterapia torácica. Após este tratamento foi reavaliada e classificada como tendo uma resposta parcial ao tratamento. Após 4 meses, foram detetadas metástases cerebrais e supraclaviculares, com as lesões pulmonares estáveis. Considerando isto, realizou irradiação de todo o cérebro com radioterapia, mais 4 ciclos de QT (irinotecano + carboplatina) em 2ª linha, resultando na diminuição das lesões cerebrais e estabilidade das pulmonares, sendo considerado como uma resposta parcial ao tratamento. Em 2019 foram encontradas metástases na base do pescoço e clavícula, estando as lesões cerebrais e pulmonares estáveis. Iniciou então a terceira linha do tratamento com durvalumab (1500mg) concomitante com etoposido (120mg) e cisplatina (30mg). Contudo, neste primeiro ciclo a doente desenvolveu reações adversas graves como hemorragia digestiva alta e anemia severa, razão que levou à suspensão da QT e permanência apenas de tratamento com durvalumab no segundo ciclo em monoterapia (1500mg). Após 4 ciclos a paciente foi reavaliada com as lesões pulmonares e cerebrais estáveis e remissão completa das lesões cervicais, em 2020. A paciente no final concluiu 12 ciclos de imunoterapia sem reações adversas. Os autores concluíram assim que houve uma remissão completa de lesões locais do SCLC, provando a eficácia e segurança deste fármaco, confirmando o já descrito no ensaio CASPIAN. (39)

Um ensaio de fase III randomizado, multicêntrico e duplamente cego, ADRIATIC, encontra-se atualmente em curso e está a avaliar 600 pacientes, com o objetivo de estudar a eficácia e segurança do durvalumab com e sem tremelimumab, como terapia de consolidação em doentes com LD-SCLC, após tratamento com quimiorradioterapia sem doença progressiva. Os doentes foram divididos em 3 grupos, sendo que um grupo está a receber durvalumab em monoterapia (1500mg a cada 4 semanas) combinado com placebo (solução salina a cada 4 semanas) por 4 ciclos seguido por durvalumab (1500mg a cada 4 semanas), outro grupo a receber durvalumab (1500mg a cada 4 semanas) combinado com tremelimumab (75mg a cada 4 semanas) por 4 ciclos seguido de durvalumab (1500mg a cada 4 semanas), outro grupo está a receber placebo (solução salina a cada 4 semanas) combinado com um segundo placebo por 4 ciclos seguido depois de placebo a cada 4 semanas. O ensaio começou em 2018 e ainda está a decorrer, pelo que não é possível apresentar conclusões. (40)

Nivolumab

Nivolumab (OPDIVO®) é um anticorpo monoclonal humano anti-PD-1. (41) Atualmente está autorizado na Europa para tratamento de diversas neoplasias, entre as quais do NSCLC. (42) Neste momento ainda não se encontra autorizado na Europa para o tratamento do SCLC, no entanto está autorizado no tratamento da ED-SCLC em 3ª linha nos Estados Unidos da América desde 2014, pela *Food and Drug Administration* (FDA). (43, 44)

Com o objetivo de estudar o uso de nivolumab como segunda linha no tratamento do SCLC, foi realizado o estudo *CheckMate* 331, um ensaio de fase III, randomizado, que comparou o uso em monoterapia de nivolumab com o tratamento com QT (topotecano ou amrubicin) em pacientes com recidiva de SCLC, após uma primeira linha de QT à base de platina. Os 569 pacientes foram distribuídos em dois grupos iguais, onde 284 realizaram nivolumab (240mg a cada duas semanas) e 285 realizaram topotecano (1,5mg/m² IV ou 2,3mg/m² cápsula oral, uma vez por dia, durante 5 dias, em ciclos de 3 semanas) ou amrubicin (apenas no Japão, 40mg/m², durante 3 dias, em ciclos de 3 semanas). Não se observou uma diferença estatisticamente significativa na OS entre os dois grupos, sendo a OS média de 7,5 meses com nivolumab e 8,4 meses com QT. A PFS média no grupo tratado com nivolumab foi de 1,4 meses enquanto que, no grupo tratado com QT, foi de 3,8 meses. Os efeitos adversos verificados foram menores no grupo com nivolumab (55,3%) comparativamente aos existentes no grupo da QT (90,2%), havendo uma descontinuação do tratamento em 6% dos pacientes a realizarem nivolumab e em 14,3% no grupo que se encontrava a fazer QT. Os efeitos adversos mais comuns observados no grupo com nivolumab foram endócrinos, cutâneos e gastrointestinais. Com estes resultados os autores não conseguiram atingir o seu objetivo de provar que há um aumento da OS com nivolumab quando comparado com QT, concluindo assim que, apesar de o nivolumab ter um melhor perfil de segurança e de estar associado a uma resposta mais duradoura ao tratamento, não houve evidência de que o nivolumab em monoterapia aumentasse a OS quando comparado com a QT. (41)

O *CheckMate* 032, um ensaio multicêntrico de fase I/II, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do nivolumab em monoterapia *versus* o nivolumab em associação com ipilimumab (Yervoy®), um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4. (9, 43) Este fármaco encontra-se aprovado na Europa no tratamento de várias neoplasias, inclusive do NSCLC (em combinação com nivolumab e outra terapia oncológica), mas a sua utilização ainda não está autorizada no tratamento do SCLC. (45) O referido estudo reuniu 243 pacientes com diagnóstico de SCLC com progressão da doença após duas linhas de tratamento com QT (incluindo QT à base de platina), numa proporção de 3:2. Um grupo com 147 doentes recebeu nivolumab em monoterapia (3mg/kg a cada 2 semanas) e outro com 96 doentes

recebeu nivolumab (1mg/Kg) com ipilimumab (3mg/Kg a cada 3 semanas) durante 4 ciclos, seguido de nivolumab (3mg/Kg a cada 2 semanas). Os resultados mostraram que no grupo com nivolumab isoladamente, houve uma duração da resposta ao tratamento de 15,8 meses, uma PFS de 1,4 meses e uma OS média de 5,7 meses; por sua vez, no grupo com a combinação de nivolumab e ipilimumab, observou-se uma duração de resposta de 10,0 meses, uma PFS de 1,5 meses e uma OS média de 4,7 meses. Quanto à segurança, houve uma descontinuação do fármaco em 18% dos doentes no grupo que realizou apenas nivolumab e em 29% no segundo grupo, devido à toxicidade do fármaco. No grupo com nivolumab, a taxa de reações adversas foi de 53,7%, sendo a mais reportada a fadiga, e inclusivamente, obrigaram à descontinuação do fármaco em 2,7% dos pacientes. No grupo com terapêutica dupla, a taxa de reações adversas foi de 68,8%, sendo que em 13,5% obrigaram à descontinuação do tratamento; os efeitos adversos mais observados foram diarreia, fadiga, prurido e náuseas. Com estes resultados, os autores puderam concluir que a terapia com nivolumab providencia uma resposta duradoura e bem tolerada; pelo contrário, a combinação de nivolumab com ipilimumab, apesar de aumentar a taxa de resposta, esta não mostrou um benefício significativo na PFS ou OS, demonstrando ainda, estar associada a uma maior toxicidade. (43)

O oxodotreótido de lutécio (LUTATHERA®) é um análogo dos recetores da somatostatina, emissor de radiação beta, atualmente aprovado no tratamento de tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos. (46) A expressão de recetores de somatostatina tem sido relatada em SCLCs, pelo que, num ensaio de fase I, Kim *et al.*, estudou a associação de lutathera com nivolumab no tratamento de ED-SCLC e do carcinoma pulmonar, com o objetivo de determinar a dose a usar na fase II e estudar o possível efeito sinérgico entre estes dois medicamentos na estimulação de atividade imunitária. Este estudo englobou pacientes com recidivas/doença refratária de ED-SCLC em que não ocorreu progressão após uma primeira linha de QT à base de platina. Os fármacos foram administrados a 6 pacientes com ED-SCLC, em duas doses: 3 pacientes com Lutathera 3,7 GBq (Giga Becquerel) a cada 8 semanas por 4 ciclos combinado com nivolumab 240mg a cada 2 semanas; 6 pacientes com Lutathera 7,4 GBq a cada 8 semanas por 4 ciclos com nivolumab 240mg a cada 2 semanas. Os efeitos adversos de grau I/II foram observados em 77% dos pacientes e de grau III em 55,6%, havendo uma toxicidade dose-dependente em apenas em 1 paciente tratado no segundo grupo. Os resultados mostraram uma taxa de resposta global de 14,3% em todos os pacientes, havendo uma resposta parcial num doente com ED-SCLC. Assim, os autores concluíram que apesar da associação ser bem tolerada, segura e haver demonstração de atividade antitumoral, esta não foi significativa para retirar conclusões sobre a sua eficácia devido ao número muito reduzido de pacientes envolvidos no ensaio. Apesar disto, os autores assumem que a associação de

Lutathera com anti-PD-L1 poderá ser uma terapêutica viável, potencialmente como estratégia de manutenção. (47)

Foi reportado, na China, um caso clínico de uma paciente, sexo feminino, não fumadora, com 71 anos diagnosticada com ED-SCLC em 2015, sem doença metastática aparente, à qual foi administrado o tratamento de primeira linha (QT com lobaplatina e vincristina + radioterapia), havendo remissão parcial com uma PFS de 5 meses. No entanto, após 1 mês da QT de 1ª linha, houve um aumento das lesões pulmonares o que implicou necessidade de realizar radioterapia torácica; em 2016 fez QT com irinotecano como segunda linha, após serem descobertas lesões hepáticas e invasão dos gânglios linfáticos mediastínicos, o que se traduziu no acréscimo de 2 meses de PFS. Com o aumento das lesões hepáticas a doente foi tratada com quimio-embolização arterial por transcater (TACE) em conjunto com QT (vincristina). Como terceira linha realizou imunoterapia com nivolumab (3mg/Kg iv a cada 2 semanas). Após a administração de 3 doses (6 semanas) os exames de imagem mostraram uma redução do tamanho das lesões, com estabilidade das lesões pulmonares, diminuição das lesões hepáticas e um pequeno espessamento da suprarrenal esquerda. A doente esteve em remissão clínica durante 15 meses como resposta ao nivolumab; no entanto, em 2017 foi observada nova progressão da doença, com aumento das lesões ganglionares mediastínicas e da suprarrenal esquerda, realizando posteriormente radioterapia nestes dois locais. Os resultados obtidos após o uso de TACE isoladamente têm sido pobres, mas quando combinados com imunoterapia apresentam melhores resultados, pelo que os autores concluem que a associação de TACE com imunoterapia poderá ser benéfica no tratamento de metástases hepáticas no SCLC. (48)

Pembrolizumab

O pembrolizumab (KEYTRUDA®) é um anticorpo monoclonal humanizado, anti-PD-1 que está atualmente aprovado pela EMA no tratamento do NSCLC, melanoma, linfoma de *Hodgkin*, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço, carcinoma de células renais, carcinoma colorretal, carcinoma do esófago, cancro da mama triplo-negativo e carcinoma do endométrio. (49)

Com o objetivo de estudar a eficácia e segurança do pembrolizumab em monoterapia, foram realizados dois estudos, KEYNOTE-158 (fase II) e KEYNOTE-028 (fase I), que incluíram pacientes com vários tumores sólidos, inclusive SCLC, que já tivessem realizado terapêutica de 1ª, 2ª ou mais linhas. No caso concreto do SCLC, pacientes que já tivessem realizado terapêutica com anti-PD-L1 e apresentassem doença recorrente ou metastática. Chung *et al.*, analisou os resultados deste estudo. Os pacientes receberam pembrolizumab 10mg/Kg a cada 2 semanas no KEYNOTE-028 (19 pacientes) e 200mg a

cada 3 semanas no KEYNOTE-158 (64 pacientes) até 2 anos ou progressão da doença. No estudo KEYNOTE-028 apenas foram incluídos pacientes com tumores PD-L1 positivos. Os resultados mostraram uma taxa de resposta global de 19,3% (18,7% no KEYNOTE-158 e 33,3% no KEYNOTE-028), com 2 pacientes a obter resposta completa e 14 pacientes resposta parcial. O tempo médio de resposta foi de 2,1 meses. Quanto à PFS média foi de 2 meses e a OS média foi de 7,7 meses. Entre as reações adversas observadas em 61,4% dos pacientes, foram as mais comuns: fadiga, prurido e *rash*, sendo apenas relatados eventos de grau III em 7,2% dos pacientes. Também foi avaliada a expressão de PD-L1 nos tumores, sendo observado que 88% dos pacientes que alcançaram resposta ao tratamento tinham tumores positivos para PD-L1. Assim o autor concluiu que o uso de pembrolizumab em monoterapia tem benefício e é seguro, podendo assim ser aplicado em pacientes com SCLC como 3ª linha do tratamento. Reconhece-se que o estudo tem uma limitação no que toca à não existência de um grupo de controlo para comparação. (50)

Com o objetivo de estudar a segurança da associação de pembrolizumab com radioterapia torácica após QT de indução no SCLC, foi realizado um estudo de fase I, de braço único (NCT02402920) que envolveu 33 pacientes, dos quais 30 diagnosticados com ED-SCLC e 3 com carcinoma neuroendócrino de grandes células, com receção prévia de 1 a 6 ciclos de QT. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, cada um com 100mg, 150mg e 200mg de pembrolizumab a cada 21 dias, até completar 16 ciclos; a radioterapia foi administrada na dose de 45Gy, dividida em 15 frações diárias. Destes pacientes, 2 tiveram que suspender o pembrolizumab pela sua toxicidade e 30 por progressão da doença ou morte; relativamente à radioterapia 32 pacientes completaram o esquema na sua totalidade. Quanto a efeitos adversos, estes foram de grau III, e foram observados em 2 pacientes, apesar de os autores não os associarem ao pembrolizumab. Quanto à resposta ao tratamento, a PFS média foi de 6,1 meses e a OS média foi de 8,4 meses, com uma PFS e OS aos 6 meses de 50,3% e 76,5%, respetivamente. Como fatores limitantes, os autores apontaram o curto tempo de *follow-up* e a dimensão pequena e heterogénea da amostra. No entanto, conclui-se que o pembrolizumab em associação com radioterapia para a ED-SCLC é bem tolerado e que os resultados clínicos devem ser investigados posteriormente com maior tempo de *follow-up*. (51)

Quavonlimab é um anticorpo monoclonal humano Ig-G1 que se liga ao CTLA-4 e bloqueia a sua interação com os seus ligandos. Um ensaio clínico multicêntrico, não randomizado, de fase I (NCT03179436), estudou a eficácia e segurança da associação do quavonlimab com pembrolizumab. Este estudo juntou 40 pacientes com ED-SCLC que tinham sido submetidos a tratamento prévio, tendo recebido quavonlimab com pembrolizumab. Após 13 meses de *follow-up*, 68% dos pacientes descontinuaram o

tratamento por progressão da doença e 13% por efeitos adversos, sendo que apenas dois pacientes completaram o tratamento durante dois anos. Foram observados eventos adversos em 80% dos pacientes, sendo os mais frequentes prurido, fadiga, diarreia e hipotireoidismo; em 5% foi observada encefalite. A PFS média e a OS média foi de 2 meses e 11 meses, respetivamente, e aos seis meses a PFS de 26% e a taxa de OS de 66%. Os autores concluíram que houve atividade anti-tumoral significativa e que a associação de quavonlimab com pembrolizumab é tolerável; no entanto, devido ao pequeno tamanho da amostra usada, consideram que esta associação necessita de maiores estudos. (52, 53)

Nivolumab, Atezolizumab e Ipilimumab

Schmid *et al.* quis avaliar a eficácia e segurança dos ICIs na prática clínica na Suíça. Foi estudado um conjunto de 45 pacientes de 9 centros hospitalares Suíços com doença progressiva de SCLC após uma 1ª linha de tratamento com QT à base de platina/etoposido e que tenham também recebido posteriormente nivolumab ou nivolumab + ipilimumab ou atezolizumab. Destes pacientes, 53% receberam a combinação de nivolumab com ipilimumab, 34% recebeu nivolumab e 13% recebeu atezolizumab. Os resultados mostraram em toda a amostra uma taxa de resposta global aos ICIs de 29%, uma PFS média de 2,3 meses e uma OS média de 6,5 meses, contudo em 51% dos pacientes houve doença progressiva. Constataram que os pacientes com melhor PS (0-1) tiveram melhor prognóstico comparativamente aos pacientes com pior PS (≥ 2). Quanto à comparação entre a terapêutica em monoterapia e em combinação, não houve diferença estatisticamente significativa, sendo a PFS média de 2,1 meses *versus* 2,3 meses, respetivamente, e a OS média de 10,7 meses *versus* 6,4 meses, respetivamente. No entanto, a taxa de resposta global foi bastante superior no grupo com combinação comparativamente ao grupo com monoterapia, sendo 42% *versus* 14%, respetivamente. Quanto às reações adversas, estas foram registadas em 29% dos pacientes, sendo que as de maior grau (IV-V) apenas foram registadas nos grupos com terapêutica combinada. Assim, os autores concluíram que os resultados suportam as evidências retratadas nos ensaios clínicos realizados previamente, demonstrando o benefício da terapêutica com ICIs, mas que, apesar de haver uma melhor resposta à terapêutica combinada, é preciso ter mais precaução devido às maiores reações adversas associadas a esta mesma terapêutica combinada. (54)

Ensaio	Terapia	RR (%)	OS				PFS (m)	RA (%)
			M (m)	12 m (%)	18 m (%)	24 m (%)		
CASPIAN (36)	Durvalumab + Tremelizumab + Qt	58	10,4	43,5	30,7	19	4,9	45
	Qt	58	10,5	39,2	24,8	9,7	5,4	51
CASPIAN (33)	Durvalumab + Qt	68	12,9	54	34	16,7	5,1	62
	Qt	58	10,5	40	25	9,7	5,4	62
CheckMate 331	Qt	16,5	8,4	34,1	15	7,7	3,8	32,8
	Nivolumab	13,7	7,5	36,6	23	14,8	1,4	13,1
CheckMate 032	Nivolumab + Ipilimumab	21,9	4,7	30,2	23,7	16,9	1,5	37,5
	Nivolumab	11,6	5,7	30,5	21,9	17,9	1,4	12,9
NCT02402920	Pembrolizumab + Radioterapia	5-33	8,4	27	-	-	6,1	6
NCT03179436	Quavonlimab + Pembrolizumab	18%	11	66	-	-	2	-
IMpower133	QT+ Atezolizumab	60,2	12,3	51,9	34	-	5,2	67,7
	QT + Placebo	64,4	10,3	39	21	-	4,3	63,3
KEYNOTE-028/KEYNOTE-158	Prembolizumab	19,3	7,7	34,3	30	20,7	2,0	7,2

Tabela 3 – Estudos realizados com Inibidores dos checkpoints imunes no tratamento do Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão. RR- response rate; A-anos; M- média; m-meses; OS- overall survival; PFS- Progression-Free Survival; RA- reações adversas de grau III/IV.

Outros fármacos

O SCLC apresenta uma elevada densidade de microvasos e irrigação sanguínea. Um dos fatores que contribui para isto é o aumento da expressão do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF), um fator de crescimento implicado na tumorigénese. (55) Este marcador é expresso em aproximadamente 80% dos SCLC e tem sido sugerida uma associação entre a elevada taxa de expressão de VEGF pelo tumor com pior prognóstico nestes doentes. (3, 56) Desta forma, diversos estudos têm procurado perceber se a inibição da angiogénese poderá refletir-se em *outcomes* mais positivos em doentes com SCLC, como já acontece com outras neoplasias.

Dos fármacos anti-VEGF aprovados destacam-se o sunitinib (Sutent®) e o bevacizumab (Avastin®). O sunitinib inibe múltiplos recetores da tirosina cinase que estão implicados no crescimento tumoral, na neoangiogénese e na progressão metastática do cancro, funcionando mais especificamente como inibidor dos recetores do fator de crescimento derivado das plaquetas e recetores do fator de crescimento endotelial vascular, recetor do fator das células estaminais, recetor *Fms-like* da tirosina-cinase3, recetor do fator estimulador de colónias e o recetor do fator neurotrófico derivado de células gliais. O sunitinib está atualmente aprovado no tratamento do tumor maligno do estroma gastrointestinal, carcinoma de células renais metastático e tumores neuroendócrinos pancreáticos. (57) O bevacizumab é um anticorpo monoclonal que se liga ao VEGF inibindo a sua ligação aos seus recetores, nomeadamente VEGFR-1 e VEGFR-2, que estão na superfície das células endoteliais.(58) Neste momento o bevacizumab está aprovado no tratamento do NSCLC, cancro da mama, cancro colorretal, cancro do rim e cancro do ovário. (58, 59)

Um dos estudos que avaliou a inibição do VEGF como terapêutica de manutenção no SCLC foi o CALGB 30504 (*Alliance*), um estudo de fase II, randomizado, duplamente cego que avaliou 138 pacientes com ED-SCLC, que realizaram previamente QT de indução com cisplatina (80mg/m²) combinada com etoposido (100mg/m²) por 6 ciclos, dos quais 95 pacientes ficaram com doença estabilizada. Destes 95 pacientes, 10 foram retirados por progressão da doença, efeitos adversos ou recusa do tratamento, ficando assim 85 pacientes que receberam terapia de manutenção, sendo que o grupo A com 41 pacientes recebeu placebo e o grupo B com 44 pacientes recebeu sunitinib (150mg no 1º dia e depois 37,5mg por dia até progressão da doença). Quanto às reações adversas de grau III/IV, foram observadas no grupo A em 53,5% dos pacientes e no grupo B em 31,7%, sendo os mais frequentes fadiga no grupo de placebo e fadiga, neutropenia, leucopenia e trombocitopenia no grupo com sunitinib. Os resultados mostraram uma PFS média e uma OS média de 2,1 meses e 6,9 meses no grupo de placebo e de 3,7 meses, e 9 meses no

grupo com sunitinib, respetivamente. Foi observado também que a percentagem de pacientes com doença controlada (doença estável, resposta completa ou resposta parcial) foi de 50% no grupo do sunitinib *versus* 37 % no grupo placebo; no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Assim, os autores concluíram que o sunitinib é seguro e que neste estudo aumentou a OS e a PFS, mas este aumento não foi estatisticamente significativo para poder retirar conclusões, reforçando assim a necessidade de novos estudos com a terapêutica anti-VEGF no SCLC. (56)

Mais tarde, foi realizado um ensaio clínico de fase III, randomizado, o GOIRC-AIFA FARM6PMFJM, realizado em Itália, para avaliar a eficácia da adição de bevacizumab combinado com cisplatina + etoposido como primeira linha no tratamento da ED-SCLC. O objetivo principal prendeu-se na avaliação da OS. Um total de 204 pacientes, sem qualquer tipo de tratamento prévio para o SCLC, foram randomizados em dois grupos: o grupo A incluiu 103 pacientes e o grupo B 101 pacientes. Ambos os grupos receberam QT (etoposido 100mg/m² + cisplatina 25mg/m², a cada 3 semanas, num máximo de 6 ciclos), sendo que o grupo B recebeu em conjunto bevacizumab (7,5mg/Kg) pelos mesmos 6 ciclos, seguindo-se a administração de uma dose de manutenção por um máximo de 18 ciclos ou até haver progressão da doença. As reações adversas de grau III a V foram observadas em 62,1% no grupo A e 54,7% no grupo B. Os resultados mostraram uma taxa de resposta de 55,3% no grupo A *versus* 58,4% no grupo B, com uma PFS média de 5,7 meses *versus* 6,7 meses, uma OS média de 8,9 meses *versus* 9,8 meses no grupo A *versus* o grupo B, respetivamente. Os autores constataram que apesar de a combinação ser bem tolerada e levar a um aumento da PFS significativo, não conseguiram atingir o seu objetivo primário, ou seja, não foi provada um aumento significativo na OS. Assim, concluíram que devem ser realizados mais estudos com novos agentes anti-VEGF no SCLC, porque apesar de não ficar provado o aumento na OS, o aumento na PFS pode justificar este investimento. (59)

Vacinas / Células Dendríticas

As células dendríticas pertencem ao grupo das células apresentadoras de antígenos, componentes do sistema imunitário com capacidade de exposição de antígenos tumorais às células T efetoras, assegurando, desta forma, uma eliminação mais eficaz das células neoplásicas. Este processo é feito através da incorporação destes antígenos tumorais por vetores de adenovírus, que contêm o gene codificante do respetivo antígeno. (24)

Cerca de 90% dos pacientes com SCLC expressam mutações no gene TP53, um gene supressor tumoral, responsável pelo bloqueio do ciclo celular, apoptose e reparação de DNA em condições de stress. Quando mutado, atua como promotor da sobrevivência tumoral, proliferação, invasão e metastização. (60) O ácido retinóico tem sido relatado como supressor da atividade de células supressoras mieloides. Num estudo randomizado de fase II, Chiappori *et al.*, desenvolveu uma vacina composta por um vetor adenoviral com expressão de p53 (*Ad.p53 DC vaccine*), com o objetivo de determinar a sua eficácia e segurança em pacientes com ED-SCLC; para além disso avaliou também se esta vacinação poderia aumentar a resposta à QT e qual o benefício da adição de ácido retinóico como potenciador desta terapêutica. O estudo envolveu 69 pacientes sem progressão da doença após a 1ª linha de tratamento (QT convencional), que foram divididos em proporções de 1:1:1. O grupo A, constituído por 18 pacientes, foi considerado o controlo; no grupo B, com 20 elementos, foi administrada apenas a vacina; no grupo C, com 17 doentes, foi administrada a vacina e ácido-retinóico. Posteriormente, todos os grupos realizaram QT de 2ª linha com paclitaxel. Os objetivos prenderam-se em determinar as taxas de resposta ao tratamento de 2ª linha e avaliar a eficácia e segurança da vacina. A administração da vacina foi feita em 4 regiões diferentes (membros superiores e inferiores) na dose de 0,25mL por região, perfazendo o total de 1mL, a cada 2 semanas, por 3 ciclos; nos pacientes que permaneceram sem progressão de doença, foram administradas mais de um total de 3 doses da vacina em intervalos de 4 semanas. Os pacientes do grupo C receberam ainda 150mg/m² de ácido retinóico 3 dias antes de cada dose da vacina. Relativamente aos efeitos adversos, a maioria foi de grau I/II, sendo que, apenas 1 paciente demonstrou fadiga de grau III após a administração da vacina; 8 pacientes do grupo C demonstraram efeitos adversos de grau III. De realçar que 21 pacientes morreram antes de receberem a 2ª linha de QT. Os resultados mostraram que a taxa de resposta global foi de 15,4% no grupo A, 16,7% no grupo B e 23,8% no grupo C. Quanto à vacinação em específico, nos grupos B e C os resultados mostraram uma resposta objetiva à vacina de 2,2% e estabilização da doença em 26,7%. Quanto à OS, apesar de ter sido numericamente superior no grupo A, não foi encontrada significância estatística que permita retirar conclusões. A OS também foi analisada com base na resposta imune alcançada com a vacinação, que também não revelou diferenças estatisticamente significativas, com uma OS de 9,2 meses no grupo com

resposta imune *versus* 9,3 meses no grupo sem resposta imune. Assim, os autores concluíram que não conseguiram provar que a vacinação poderia aumentar a resposta à QT. No entanto, foi possível concluir que a vacina administrada (Ad.p53-DC) é segura e aumenta a resposta imune. (61, 62)

Num estudo de fase II, Sakamoto *et al.* pretendeu avaliar a segurança, resposta imunológica e benefícios clínicos em pacientes com SCLC após receberem uma vacina de peptídeo personalizada. Esta vacina foi selecionada e administrada de acordo com a imunidade pré-existente do paciente, sendo que esta imunidade teria de ser positiva para 2 ou mais IgG dos 31 peptídeos reportados previamente (pode ser consultada a tabela com estes peptídeos em (63)). Neste ensaio, numa primeira fase, foram incluídos 46 pacientes com ED-SCLC e foram selecionados um máximo de 4 peptídeos de cada paciente, administrados em 3 regimes: o regime A, em que foi dada a vacina 6 vezes por semana a 29 pacientes; o regime B, em que foi dada a vacina 4 vezes por semana, e depois 4 vezes de 2 em 2 semanas a 8 pacientes; e o regime C, em que 9 pacientes receberam a vacina 4 vezes a cada 4 semanas. Após este 1º ciclo, foram re-selecionados ≤ 4 peptídeos e foram novamente administrados no regime A em 20 doentes, 6 vezes a cada 2 semanas; no regime B em 6 doentes, 8 vezes a cada 4 semanas; no regime C em 7 doentes, 4 vezes a cada 4 semanas. Após este 2º ciclo, foram novamente re-selecionados ≤ 4 peptídeos e administrados a cada 4 a 6 semanas. Não foram observados efeitos adversos diretamente relacionados com a vacina; no entanto, foram registadas reações cutâneas no local de administração das vacinas de grau I em 21 pacientes, grau II em 12 pacientes e grau III em 1 paciente. Foram, contudo, observados efeitos adversos cutâneos de grau I, II e III nos locais de injeção em 74% dos pacientes. Os resultados demonstraram um aumento da resposta IgG específica, para um ou mais dos peptídeos administrados, nomeadamente de 70% após o 1º ciclo e 95% após o 2º ciclo. Também foi observado um aumento da resposta IgG para peptídeos não vacinados em 73% após o 1º ciclo e em todos os pacientes após o 2º ciclo. A OS média observada desde o 1º ciclo foi de 9,5 meses, mas quando dividida em grupos conforme o número de tratamento prévio com regimes de QT, esta OS média muda para 15,5 meses, 13,2 meses, 13,4 meses e 3,6 meses com 0, 1, 2 e 3 ou mais regimes, respetivamente. A resposta clínica pode ser avaliada em 44 pacientes, onde nenhum paciente obteve resposta completa, mas 2 pacientes tiveram resposta parcial, 15 pacientes doença estável e 27 doença progressiva. Os autores concluíram assim que há um potencial benefício clínico da vacinação com peptídeo personalizada no SCLC pela segurança, aumento da imunidade e possível prolongamento da OS. Apesar de os resultados mostrarem que a vacinação poderá aumentar a OS nos pacientes com SCLC avançado, o número da amostra era demasiado pequeno para conseguir provar que houve benefício clínico para os pacientes que não tenham recebido terapia *standard* prévia com QT. (64)

Novos Alvos Terapêuticos

Com o objetivo de procurar novas moléculas inibidoras dos *checkpoints* imunes como possíveis alvos terapêuticos, Portia *et al.*, realizou um estudo que envolveu amostras tumorais de 51 pacientes com SCLC, cujos tumores foram analisados com técnicas de *microarrays*. Em primeiro lugar, foi realizada uma revisão extensa da literatura com a criação de uma lista de moléculas expressas por tumores, nomeadamente inibidoras dos *checkpoints* imunes ou supressoras de células T, e potencialmente passíveis de ICIs ou outras terapias direcionadas. Foram então analisadas 39 moléculas em 108 linhas celulares de SCLC. O autor constatou que 47% das moléculas estudadas tiveram uma maior expressão comparativamente à expressão de PD-L1 e observou também uma maior expressão de B7-H6 (um imuno-recetor pertencente à família do recetor B7) no SCLC em comparação com a expressão desta em outros tumores; no entanto, a expressão de B7-H6 não foi superior à expressão de PD-L1 em tumores de SCLC. Portia *et al.* encontrou, assim, uma forte correlação entre a expressão do recetor PD-L2 (outro ligando do PD-1 que inibe a ativação da célula T) e a expressão do PD-L1 em SCLC, sugerindo a possibilidade de um padrão de co-transmissão. Também foi averiguada a relação da expressão de B7-H6 com o prognóstico clínico dos pacientes e apesar de a OS média ter sido quase o dobro (14,3 *versus* 7,7 meses) nos pacientes com expressão elevada de B7-H6, esta correlação não foi estatisticamente significativa. Quanto à PFS, os pacientes com elevada expressão de B7-H6 tiveram uma PFS média superior (10,7 meses) comparativamente com os pacientes com uma baixa expressão de B7-H6 (3,8 meses); todavia, estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Esta diferença encontrada foi atribuída ao facto de os SCLC com maior expressão de B7-H6 terem uma maior infiltração por células T e células T *helper* foliculares. Assim, concluíram que pode haver novos alvos terapêuticos além do PD-L1 para a imunoterapia, nomeadamente o recetor B7-H6 como um potencial alvo, e a associação de uma terapêutica combinada anti-PD-L1/PD-L2 pode trazer uma maior eficácia, dada a correlação que foi estabelecida entre a expressão destes dois recetores. (65)

Outro alvo terapêutico apontado para o uso da imunoterapia no SCLC é o recetor DLL3 (proteína delta-*like* 3). DLL3 é uma proteína transmembranar que promove o desenvolvimento de tumores neuroendócrinos devido à sua interação com a via *Notch*, uma vez que a DLL3 inibe a ativação da via *Notch*, implicada na promoção da tumorigénese neuroendócrina. Esta proteína tem expressão elevada nos tumores neuroendócrinos, do qual faz parte o SCLC, e baixa expressão no tecido humano normal, o que a torna um alvo interessante para terapia dirigida. (66-70)

Para avaliar a expressão de DLL3 em pacientes com SCLC como potencial marcador para o uso de rovalpituzumab, Tanaka *et al.* avaliou imunohistoquimicamente tumores de 63

pacientes japoneses diagnosticados com SCLC. Os resultados mostraram que 83% dos tumores expressaram positividade para DLL3, concluindo que este pode ter um papel importante na patogênese do SCLC e necessita de maior investigação, nomeadamente como potencial alvo terapêutico. (67) Este resultado foi corroborado por Huang *et al.*, que também observou a presença de DLL3 em 76,4% de amostras tumorais de 1362 pacientes com SCLC, demonstrando mais uma vez o seu interesse como potencial alvo terapêutico. (68) Foi também realizada uma meta-análise por Chen *et al.*, com o objetivo de esclarecer as controvérsias sobre o valor prognóstico do DLL3 no SCLC, no qual o autor concluiu que na população asiática a elevada expressão de DLL3 no SCLC está relacionada com pior prognóstico e maior taxa de metástases; no entanto, não conseguiu retirar conclusões sobre a população Europeia e Americana. (66)

Rovalpituzumab tesirine é um anticorpo IgG1 para a DLL3, que se liga a esta proteína expressa na superfície celular e, quando internalizado na célula tumoral, vai promover a ativação de mecanismos que cursam em danos no DNA e consequente morte celular. (71) Este fármaco, atualmente, ainda não se encontra aprovado. Um estudo de fase I, desenvolvido por Rudin *et al.*, procurou avaliar a segurança e atividade anti-tumoral do rovalpituzumab em 74 pacientes com recidiva de SCLC. Os resultados mostraram que o fármaco foi bem tolerado em todos os pacientes, havendo uma taxa de eventos adversos de 88%, sendo de grau III ou mais em apenas 38% dos doentes. Também foi observado que houve uma PFS média de 3,1 meses, sendo 4,5 meses em pacientes com alta expressão de DLL3 e 2,3 meses em pacientes com baixa expressão de DLL3. Quanto à OS média, esta foi de 5,8 meses nos pacientes com elevada expressão de DLL3 e 2,7 meses nos pacientes com baixa expressão de DLL3. Assim, os autores concluíram que o DLL3 pode ser um bom alvo terapêutico, nomeadamente com rovalpituzumab no SCLC. No entanto, este estudo teve várias limitações como a ausência de um grupo de pacientes para comparação dos resultados obtidos e o próprio número de pacientes incluídos. (70, 72)

Num estudo envolvendo 44 pacientes com ED-SCLC, Huang *et al.* quis investigar a eficácia e segurança da QT associada a terapia com transfusão de célula CIK (*Cytokine-induced killer cell*) comparativamente com QT isolada. As células CIK são uma mistura de células T, células *Natural Killer* e células T citotóxicas, que neste estudo foram colhidas de sangue periférico dos pacientes, adicionadas a um meio de cultura com interleucina 2 humana recombinante. Em 22 pacientes, as células CIK foram transfundidas ao 14º dia após o início da QT, constituindo assim 1 ciclo. Foram realizados 6 ciclos em cada paciente deste grupo. No grupo tratado apenas com QT foram envolvidos 22 pacientes e administrados 6 ciclos de QT. Os regimes de QT foram vários, sendo que em 29 pacientes foi etoposido + platina e em 15 com irinotecano + platina. Quanto a efeitos adversos, no grupo que recebeu

a transfusão foi observado em 2 pacientes arrepios e em 1 febre durante a transfusão, não se registando efeitos adversos de grau III ou IV. Os resultados mostraram uma OS média no grupo com transfusão de 13 meses *versus* 11 meses no grupo controlo, enquanto que a PFS média foi 8 meses no grupo com transfusão *versus* 4 meses no grupo controlo, mostrando uma melhoria na PFS, mas que não se verificou na OS. As taxas de resposta, no entanto, foram bastante superiores no grupo com transfusão, 40,9% *versus* 9,3% no grupo controlo. Os autores concluíram assim que mais estudos precisam de ser realizados, nomeadamente na combinação de terapêuticas com QT + ICI + transfusão de células CIK no tratamento da ED-SCLC. Apesar do estudo ser limitado pelo pequeno grupo de doentes, constataram que a terapia com transfusão de células CIK é segura e com maiores ensaios clínicos pode vir a ser uma terapêutica muito promissora no SCLC. (73)

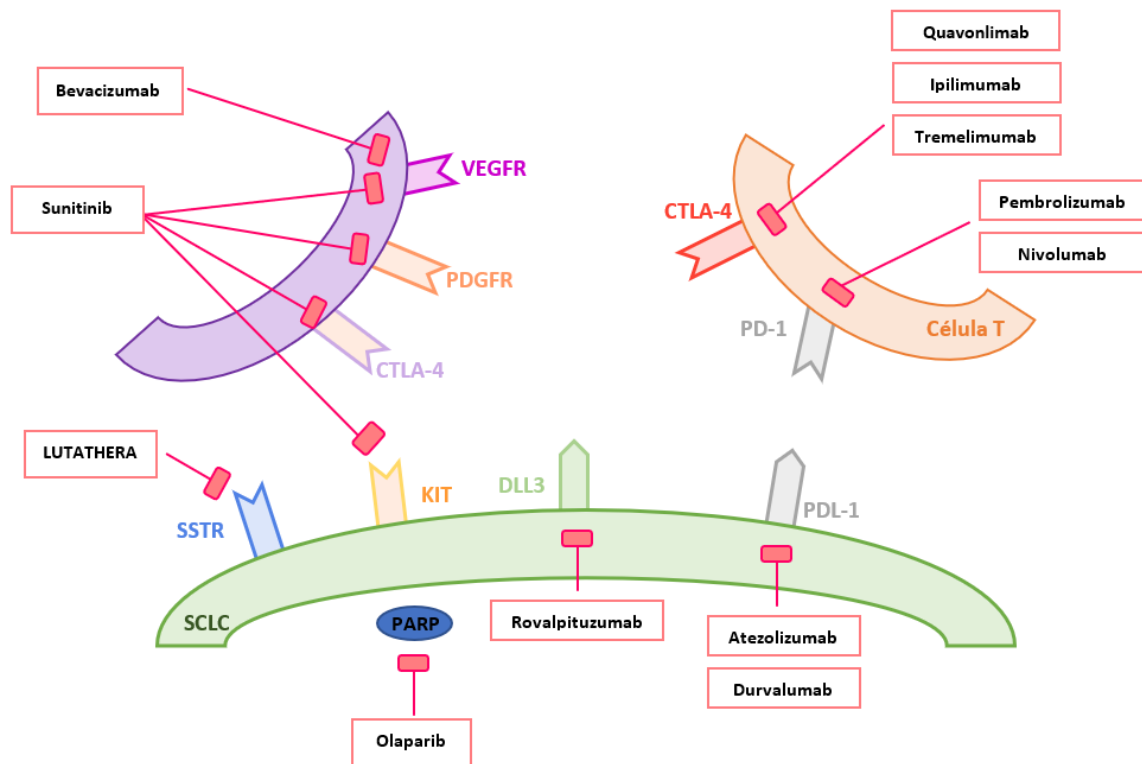


Figura 2- Representação sumária dos possíveis alvos para utilização da Imunoterapia no Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão. Adaptado de: Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):47. (9)

Biomarcadores

Diversos estudos têm vindo a ser desenvolvidos para encontrar biomarcadores que ajudem no diagnóstico, resposta ao tratamento e seguimento dos doentes com SCLC.

Estes marcadores podem ser importantes na decisão dos fármacos a ser usados, nomeadamente no que respeita à sua efetividade no tratamento da neoplasia em cada doente. Uma vez que ao conseguirmos determinar através das características do tumor se um fármaco pode ser útil e eficaz no tratamento, é possível uma terapêutica mais dirigida e individualizada. Este parâmetro é de extrema importância, sobretudo quando o assunto é a imunoterapia. (26) Um exemplo pragmático desta teoria é, por exemplo, a necessidade de o tumor expressar PD-L1 para que um fármaco anti-PD-L1 seja eficaz, dado que se o tumor não expressar este recetor, o fármaco não poderá exercer o seu mecanismo de ação.

Para identificar pacientes que possam responder melhor a terapêuticas com ICIs, tem sido estudado se a carga mutacional do tumor e a expressão de PD-L1 pelo mesmo poderão interferir com a resposta a esta terapêutica e o prognóstico. (74-76)

No que diz respeito ao nível de expressão de PD-L1 pelo SCLC, Bonanno *et al.*, estudou retrospectivamente 104 doentes com SCLC, procurando avaliar se o nível de expressão de PD-L1 se correlacionava com o estágio de diagnóstico desta neoplasia. Observou que a expressão de PD-L1 foi significativamente superior em estádios mais iniciais, nomeadamente nos estádios I-III. Todavia, neste mesmo estudo, não foi encontrada correlação entre esta expressão e a resposta ao tratamento com fármacos anti-PD-L1 no SCLC. (15) Também foi constatado este facto no estudo *CheckMate032*, onde a expressão de PD-L1 apenas foi observada em 17% dos pacientes. (11, 43)

A carga mutacional tumoral é definida como o número de mutações somáticas por megabase. Com o intuito de averiguar se esta tem influência no *outcome* em doentes com SCLC a realizar imunoterapia, Biagio *et al.*, sequenciou o genoma de 134 tumores de SCLC através da técnica de sequenciação de nova geração dirigida, especificamente de doentes que realizaram tratamento com ICIs (anti-PD-L1 e anti-CTLA-4). Os autores observaram que os tumores com maior carga mutacional tiveram uma resposta aos ICIs significativamente superior em comparação com os doentes cujos tumores tinham menor carga mutacional. Para além disso, constataram que, a PFS e OS ao fim de um ano mostrou ser maior em tumores com carga mutacional elevada. (77) Corroborando este estudo, Hellmann *et al.* avaliou o mesmo parâmetro em 401 doentes, dos quais 245 receberam nivolumab e 156 receberam nivolumab+ipilimumab. Observou-se que, nos doentes em que o tumor apresentava uma maior carga mutacional, existia uma melhor resposta à imunoterapia e, dentro destes, observou-se ainda, uma melhor resposta com a terapêutica dupla comparativamente à monoterapia. Para além disso, foi observado também que, nos doentes

em que o tumor tinha uma baixa carga mutacional, a terapêutica dupla mostrou igual eficácia comparativamente à monoterapia; no entanto, apresentou maior toxicidade. Desta forma, os autores sugerem que a carga mutacional se afirme como um potencial biomarcador para a eficácia da imunoterapia no SCLC, com uma importância relevante na escolha entre monoterapia ou uma associação. (11, 62, 74) Contudo, no estudo IMpower 133 não foi encontrada relação entre a carga mutacional e a resposta à terapêutica com ICIs, mas associaram este facto à mielosupressão causada pela QT com base em platina. (78)

Para além destes dois, a Enolase-Específica do Neurónio (NSE) tem sido apontada como um possível biomarcador do SCLC. Esta enzima é um importante marcador neuroendócrino usado no diagnóstico e monitorização terapêutica em doentes com SCLC; todavia, o seu papel como biomarcador na resposta à imunoterapia nestes tumores não se encontra ainda estabelecido. Neste sentido, num estudo retrospectivo conduzido por Lingling *et al.*, no qual foram incluídos 102 doentes sob terapêutica com inibidores PD-1/PD-L1 há pelo menos 6 semanas, foi avaliado o nível de NSE na avaliação inicial do doente e após 3 semanas de tratamento, e a sua correlação com a PFS e OS. Concluiu-se que níveis mais elevados de NSE estiveram relacionados com um pior prognóstico, ou seja, menor PFS e OS, em doentes com ED-SCLC com ICIs como primeira linha. Assim, os autores sugerem que os níveis de NSE poderão ser úteis para prever o prognóstico em doentes a realizar imunoterapia. (18)

Conclusão

O carcinoma de pequenas células do pulmão tem sido associado a muito mau prognóstico, apresentando elevada mortalidade. No entanto, uma melhor compreensão da biologia molecular do tumor, nomeadamente o seu microambiente e as células do sistema imune infiltradas no tumor, tem permitido o desenvolvimento de novas terapêuticas, e assim contribuído para uma alteração do prognóstico destes doentes.

Atualmente, os novos tratamentos disponíveis para o SCLC, além da QT, consistem em imunoterapia, especificamente com inibidores dos *checkpoints* auto-imunes como anti-PD-1 e anti-CTLA-4, estando atualmente aprovadas as terapêuticas com o atezolizumab e durvalumab, nos estudos IMpower 133 e CASPIAN, respetivamente, com um aumento significativo da sobrevida global, progressão livre de doença e uma boa tolerância ao fármaco. Apesar dos benefícios destes fármacos no tratamento de SCLC, estes encontram-se aquém das expectativas inicialmente apontadas aquando da revolução da imunoterapia. De realçar que os fármacos aprovados e estudados são em fases avançadas da doença, pelo que é importante estudar estas terapêuticas em fases mais precoces, estando vários estudos a ser desenvolvidos para avaliar este benefício. Também é necessário reforçar os estudos sobre as associações destes fármacos combinados entre eles e/ou com QT e/ou radioterapia, que parecem ter efeito sinérgico e potenciar o efeito terapêutico nestes doentes.

Novos fármacos com vários alvos terapêuticos como o VEGF, DLL3, o recetor B7-H6, vacinas, transfusão de CIK e inibidores dos *checkpoints* imunes, parecem ser promissoras trazendo uma nova esperança ao prognóstico do SCLC. No entanto, uma grande limitação dos estudos destas novas terapêuticas prende-se com as reduzidas amostras de doentes, dado que o SCLC é uma doença que além de ser diagnosticada em fase tardia, é muito mortal, o que torna ainda mais difícil conseguir ter grupos significativos que permitam retirar conclusões sobre as novas abordagens. De facto, vários novos fármacos têm demonstrado um aumento da sobrevivência global e da progressão livre de doença em termos objetivos, com relativa segurança, mas estes resultados não conseguem ser estatisticamente significativos e, por isso, não há evidência suficiente para que possam ser aprovados.

Para além disto, é necessário ainda identificar e explorar biomarcadores que possam ajudar a decidir qual a melhor terapêutica a instituir em cada doente de forma individual, permitindo, desta forma, uma abordagem personalizada. De facto, vários marcadores têm sido estudados e associados a melhor ou pior prognóstico, como a expressão de B7-H6, a carga mutacional do tumor, a enolase-específica do neurónio e a expressão de PD-L1, mas que até agora ainda nenhum deles demonstrou ter uma associação suficientemente forte

com o prognóstico para ser usado correntemente na prática clínica. Ter em consideração fatores como comorbilidades do doente, tolerância à toxicidade das terapêuticas e parâmetros clínicos, nomeadamente o status funcional, a presença ou não de doença metastática, podem ajudar na decisão do melhor tratamento a ser instituído.

Por fim, espera-se que, num futuro próximo, os resultados dos estudos clínicos que estão a ser desenvolvidos (consultar anexo 3) permitam tirar novas conclusões e definir com mais clareza qual o melhor tratamento a administrar a estes pacientes culminando, assim, numa melhoria substancial do prognóstico.

Agradecimentos

À Dr.^a Daniela Madama, a minha orientadora, agradeço profundamente a disponibilidade em orientar o meu trabalho, o voto de confiança, todos os conselhos e esclarecimentos de dúvidas, e o inestimável contributo científico que prontamente me deu. Foi um privilégio elaborar este trabalho sob a sua orientação.

À minha família, pelo suporte, persistência e presença em todos os momentos. Um obrigado por tornarem este percurso possível.

Ao meu irmão Vitor, pelo apoio e incentivo que sempre me deu, pela partilha de experiências e planos.

À Cláudia, pela paciência e apoio durante esta etapa, nos melhores e piores momentos, e por me fazer acreditar que tenho capacidades para atingir os meus objetivos.

Aos meus amigos, os de longa e curta data, que ao longo destes últimos 6 anos partilharam comigo momentos especiais e inúmeras conquistas, cujo apoio no meu percurso de Medicina, incluindo neste projeto, tem sido fundamental. Também um agradecimento àqueles que mesmo afastados, se mostraram sempre presentes.

Por fim, a todos que, mesmo não estando individualmente nomeados, foram importantes para a realização deste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Dickson JL, Horst C, Nair A, Tisi S, Predecki R, Janes SM. Hesitancy around low-dose CT screening for lung cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(1):34-41.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
3. Li X,ENZERRA M, SMITH DA, RAHNEMAI-AZAR AA, KIKANO E, RAMAIYA NH. Lesser Known Facts of Small Cell Lung Cancer. *J Comput Assist Tomogr.* 2019;43(4):584-91.
4. International Agency for Research on Cancer WHO. *Cancer today.* 2022.
5. Jameson JL, Kasper DL, L. Longo D, S. Fauci A, L. Hauser S, Loscalzo J. HARRISON'S, PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. 20th ed: McGraw-Hill Education; 2018. 3790 p.
6. Wang Y, Zou S, Zhao Z, Liu P, Ke C, Xu S. New insights into small-cell lung cancer development and therapy. *Cell Biol Int.* 2020;44(8):1564-76.
7. Wang S, Zimmermann S, Parikh K, Mansfield AS, Adjei AA. Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1599-622.
8. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):3.
9. Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):47.
10. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol.* 2021;32(7):839-53.
11. Della Corte CM, Gay CM, Byers LA. Beyond chemotherapy: Emerging biomarkers and therapies as small cell lung cancer enters the immune checkpoint era. *Cancer.* 2019;125(4):496-8.
12. Armstrong SA, Liu SV. Dashing Decades of Defeat: Long Anticipated Advances in the First-line Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(2):20.
13. Gelsomino F, Lamberti G, Parisi C, Casolari L, Melotti B, Sperandi F, et al. The evolving landscape of immunotherapy in small-cell lung cancer: A focus on predictive biomarkers. *Cancer Treat Rev.* 2019;79:101887.
14. Mankor JM, Zwierenga F, Dumoulin DW, Neeffjes JJC, Aerts J. A brief report on combination chemotherapy and anti-programmed death (ligand) 1 treatment in small-cell lung cancer: Did we choose the optimal chemotherapy backbone? *Eur J Cancer.* 2020;137:40-4.

15. Bonanno L, Pavan A, Dieci MV, Di Liso E, Schiavon M, Comacchio G, et al. The role of immune microenvironment in small-cell lung cancer: Distribution of PD-L1 expression and prognostic role of FOXP3-positive tumour infiltrating lymphocytes. *Eur J Cancer*. 2018;101:191-200.
16. Carlisle JW, Steuer CE, Owonikoko TK, Saba NF. An update on the immune landscape in lung and head and neck cancers. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(6):505-17.
17. Chauhan AF, Liu SV. Small Cell Lung Cancer: Advances in Diagnosis and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(3):435-46.
18. Li L, Zhang Z, Hu Y. Neuron - specific enolase predicts the prognosis in advanced small cell lung cancer patients treated with first-line PD-1/PD-L1 inhibitors. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(36):e27029.
19. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer*. 2002;37(3):271-6.
20. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
21. Konala VM, Madhira BR, Ashraf S, Graziano S. Use of Immunotherapy in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncology*. 2020;98(11):749-54.
22. Zhou T, Zhang Z, Luo F, Zhao Y, Hou X, Liu T, et al. Comparison of First-Line Treatments for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2015748.
23. Zhang S, Bi M. The efficiency and safety of immune checkpoint inhibitors in the treatment of small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020;9(6):4081-8.
24. Sompayrac LM. *How The Immune System Works*. Sixth ed 2019. 168 p.
25. Tanvetyanon T, Gray JE, Antonia SJ. PD-1 checkpoint blockade alone or combined PD-1 and CTLA-4 blockade as immunotherapy for lung cancer? *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(3):305-12.
26. Zhang M, Yang J, Hua W, Li Z, Xu Z, Qian Q. Monitoring checkpoint inhibitors: predictive biomarkers in immunotherapy. *Front Med*. 2019;13(1):32-44.
27. Poggi A, Zocchi MR. Natural killer cells and immune-checkpoint inhibitor therapy: Current knowledge and new challenges. *Mol Ther Oncolytics*. 2022;24:26-42.
28. Agency EM HS. Tecentriq (atezolizumab) , An overview of Opdivo and why it is authorised in the EU 2017 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>].

29. Melosky B, Cheema PK, Brade A, McLeod D, Liu G, Price PW, et al. Prolonging Survival: The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2020;25(11):981-92.
30. Huang C, Gan GN, Zhang J. IMpower, CASPIAN, and more: exploring the optimal first-line immunotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 132020. p. 69.
31. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol*. 2021;39(6):619-30.
32. Horn L, Mansfield AS, Szczyńska A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-9.
33. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-39.
34. Thomas A, Vilimas R, Trindade C, Erwin-Cohen R, Roper N, Xi L, et al. Durvalumab in Combination with Olaparib in Patients with Relapsed SCLC: Results from a Phase II Study. *J Thorac Oncol*. 2019;14(8):1447-57.
35. AstraZeneca. Imfinzi approved in the EU for the treatment of extensive-stage small cell lung cancer: @astrazeneca; 2020 [Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/imfinzi-approved-in-EU-for-small-cell-lung-cancer.html>].
36. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):51-65.
37. IMFINZI® (durvalumab): @AstraZenecaUS; 2022 [Available from: <https://www.imfinzihcp.com/small-cell-lung-cancer/dosing.html>].
38. Pakkala S, Higgins K, Chen Z, Sica G, Steuer C, Zhang C, et al. Durvalumab and tremelimumab with or without stereotactic body radiation therapy in relapsed small cell lung cancer: a randomized phase II study. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2).
39. Zhou Q, Zhao J, Wang J, Bao G, Gong LY. Durvalumab monotherapy as a third-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: a case report. *Ann Palliat Med*. 2020;9(4):2386-92.

40. Senan S, Okamoto I, Lee GW, Chen Y, Niho S, Mak G, et al. Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(2):e84-e8.
41. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, Gettinger S, Peters S, Horn L, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331(☆). *Ann Oncol*. 2021;32(5):631-41.
42. Agency EM, Health SM. Opdivo (nivolumab), An overview of Opdivo and why it is authorised in the EU 2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>].
43. Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, Zugazagoitia J, Hann CL, de Braud F, et al. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. *J Thorac Oncol*. 2020;15(3):426-35.
44. Armstrong SA, Liu SV. Immune Checkpoint Inhibitors in Small Cell Lung Cancer: A Partially Realized Potential. *Adv Ther*. 2019;36(8):1826-32.
45. Agency EM, Health SM. Yervoy (ipilimumab), An overview of Yervoy and why it is authorised in the EU 2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>].
46. Agency EM. European public assessment report (EPAR) for Lutathera 2017 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_pt.pdf].
47. Kim C, Liu SV, Subramaniam DS, Torres T, Loda M, Esposito G, et al. Phase I study of the (177)Lu-DOTA(0)-Tyr(3)-Octreotate (lutathera) in combination with nivolumab in patients with neuroendocrine tumors of the lung. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2).
48. Guo Z, Meng C, Wei X, Tang C, Liang J. Combination nivolumab with transcatheter arterial chemoembolization for clinical remission of small cell lung cancer: A case report. *Thorac Cancer*. 9: © 2018 The Authors. Thoracic Cancer published by China Lung Oncology Group and John Wiley & Sons Australia, Ltd.; 2018. p. 646-51.
49. Agency EM. Keytruda (pembrolizumab)-An overview of Keytruda and why it is authorised in the EU [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>].
50. Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, Schellens JHM, Kao S, Miller WH, Jr., et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol*. 2020;15(4):618-27.

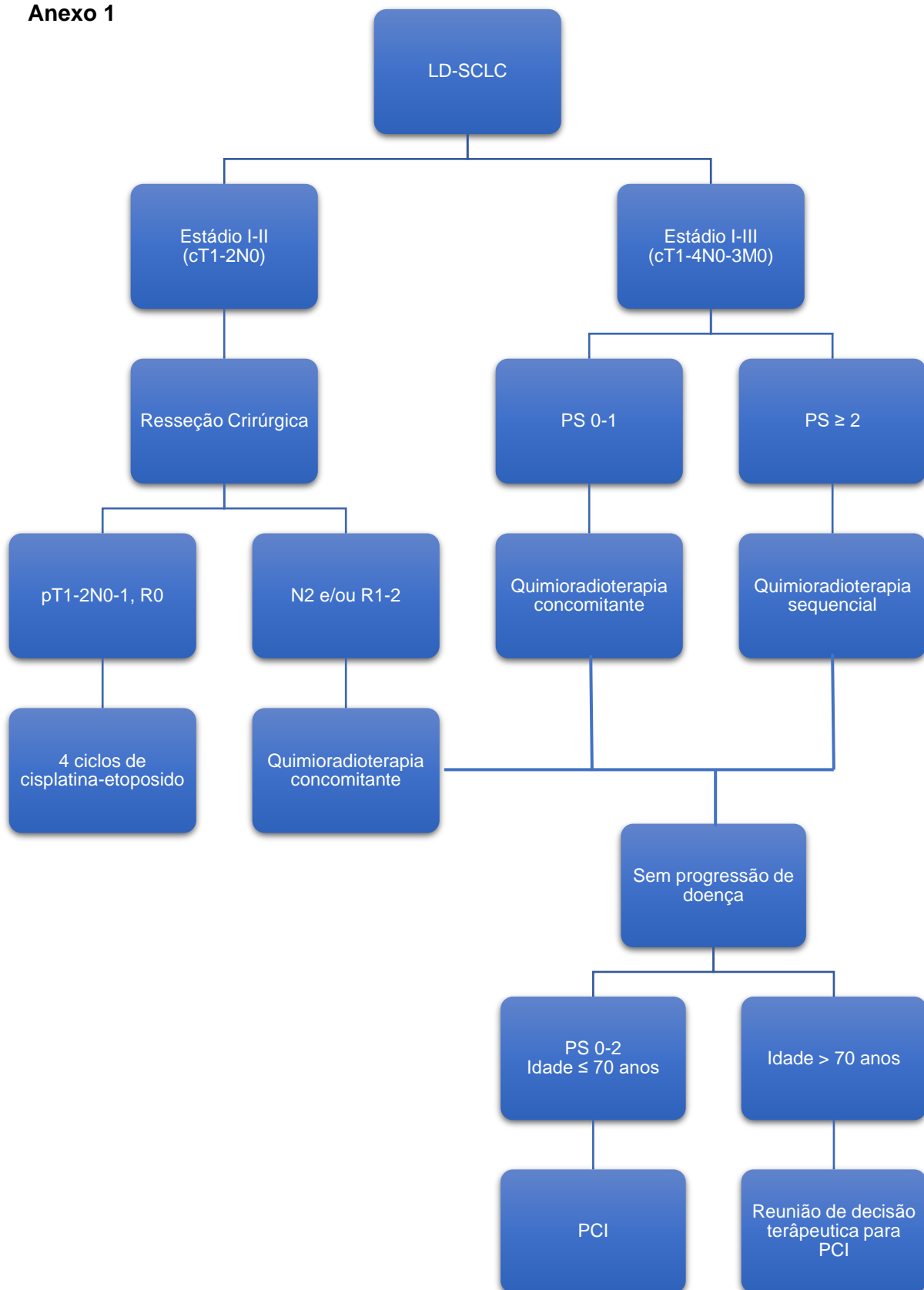
51. Welsh JW, Heymach JV, Chen D, Verma V, Cushman TR, Hess KR, et al. Phase I Trial of Pembrolizumab and Radiation Therapy after Induction Chemotherapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(2):266-73.
52. Cho BC, Yoh K, Perets R, Nagrial A, Spigel DR, Gutierrez M, et al. Anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody quavonlimab in combination with pembrolizumab: Safety and efficacy from a phase I study in previously treated extensive-stage small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2021;159:162-70.
53. Corp. MSD. Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001) - Full Text View -. *ClinicalTrials.gov.* 2022.
54. Schmid S, Mauti LA, Friedlaender A, Blum V, Rothschild SI, Bouchaab H, et al. Outcomes with immune checkpoint inhibitors for relapsed small-cell lung cancer in a Swiss cohort. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(8):1605-13.
55. Zhong N, Zhuang W, Huang Q, Wang Q, Jin W. Apatinib inhibits the growth of small cell lung cancer via a mechanism mediated by VEGF, PI3K/Akt and Ki-67/CD31. *J Cell Mol Med.* 2021;25(21):10039-48.
56. Ready NE, Pang HH, Gu L, Otterson GA, Thomas SP, Miller AA, et al. Chemotherapy With or Without Maintenance Sunitinib for Untreated Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study-CALGB 30504 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(15):1660-5.
57. Infarmed. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR - SUNITINIB: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; 2013 [Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Parecer_net_sunitibib_sem+pre%25E7o.pdf/a15b6de6-6280-493b-81bd-576bd1258301].
58. Infarmed. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR- BEVACIZUMAB: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; 2018 [Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%BAblico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Avastin+%28bevacizumab%29+2018/6c14975e-768b-498f-8403-d266e9a4df73>].
59. Tiseo M, Boni L, Ambrosio F, Camerini A, Baldini E, Cinieri S, et al. Italian, Multicenter, Phase III, Randomized Study of Cisplatin Plus Etoposide With or Without Bevacizumab as First-Line Treatment in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: The GOIRC-AIFA FARM6PMFJM Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(12):1281-7.
60. Zhou S, Fan C, Zeng Z, Young KH, Li Y. Clinical and Immunological Effects of p53-Targeting Vaccines. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:762796.

61. Chiappori AA, Williams CC, Gray JE, Tanvetyanon T, Haura EB, Creelan BC, et al. Randomized-controlled phase II trial of salvage chemotherapy after immunization with a TP53-transfected dendritic cell-based vaccine (Ad.p53-DC) in patients with recurrent small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68(3):517-27.
62. Stevens D, Ingels J, Van Lint S, Vandekerckhove B, Vermaelen K. Dendritic Cell-Based Immunotherapy in Lung Cancer. *Front Immunol.* 2020;11:620374.
63. Yoshitomi M, Yutani S, Matsueda S, Ioji T, Komatsu N, Shichijo S, et al. Personalized peptide vaccination for advanced biliary tract cancer: IL-6, nutritional status and pre-existing antigen-specific immunity as possible biomarkers for patient prognosis. *Exp Ther Med.* 2012;3(3):463-9.
64. Sakamoto S, Yamada T, Terazaki Y, Yoshiyama K, Sugawara S, Takamori S, et al. Feasibility Study of Personalized Peptide Vaccination for Advanced Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(6):e385-e94.
65. Thomas PL, Groves SM, Zhang YK, Li J, Gonzalez-Ericsson P, Sivagnanam S, et al. Beyond Programmed Death-Ligand 1: B7-H6 Emerges as a Potential Immunotherapy Target in SCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(7):1211-23.
66. Chen B, Li H, Liu C, Wang S, Zhang F, Zhang L, et al. Potential prognostic value of delta-like protein 3 in small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):226.
67. Tanaka K, Isse K, Fujihira T, Takenoyama M, Saunders L, Bheddah S, et al. Prevalence of Delta-like protein 3 expression in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018;115:116-20.
68. Huang RSP, Holmes BF, Powell C, Marati RV, Tyree D, Admire B, et al. Delta-like Protein 3 Prevalence in Small Cell Lung Cancer and DLL3 (SP347) Assay Characteristics. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(11):1373-7.
69. Chen X, Amar N, Zhu Y, Wang C, Xia C, Yang X, et al. Combined DLL3-targeted bispecific antibody with PD-1 inhibition is efficient to suppress small cell lung cancer growth. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1).
70. Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM, Ready N, Morgensztern D, Glisson BS, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):42-51.
71. Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(9):549-61.
72. Saito M, Shiraishi K, Goto A, Suzuki H, Kohno T, Kono K. Development of targeted therapy and immunotherapy for treatment of small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(7):603-8.

73. Huang J, Kan Q, Lan, Zhao X, Zhang Z, Yang S, et al. Chemotherapy in combination with cytokine-induced killer cell transfusion: An effective therapeutic option for patients with extensive stage small cell lung cancer. *Int Immunopharmacol*. 2017;46:170-7.
74. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, Calvo E, Ascierto PA, Atmaca A, et al. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):853-61.e4.
75. Xiong Q, Huang Z, Xin L, Qin B, Zhao X, Zhang J, et al. Post-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts response to anti-PD-1/PD-L1 antibody in SCLC patients at early phase. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(3):713-20.
76. Chang YL, Yang CY, Huang YL, Wu CT, Yang PC. High PD-L1 expression is associated with stage IV disease and poorer overall survival in 186 cases of small cell lung cancers. *Oncotarget*. 2017;8(11):18021-30.
77. Ricciuti B, Kravets S, Dahlberg SE, Umeton R, Albayrak A, Subegdjo SJ, et al. Use of targeted next generation sequencing to characterize tumor mutational burden and efficacy of immune checkpoint inhibition in small cell lung cancer. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):87.
78. Saleh K, Khalife-Saleh N, Kourie HR. Finally, after decades, immune checkpoint inhibitors dethroned the standard of care of small-cell lung cancer. *Immunotherapy*. 2019;11(6):457-60.
79. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES NIOH, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 2017 [Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50].

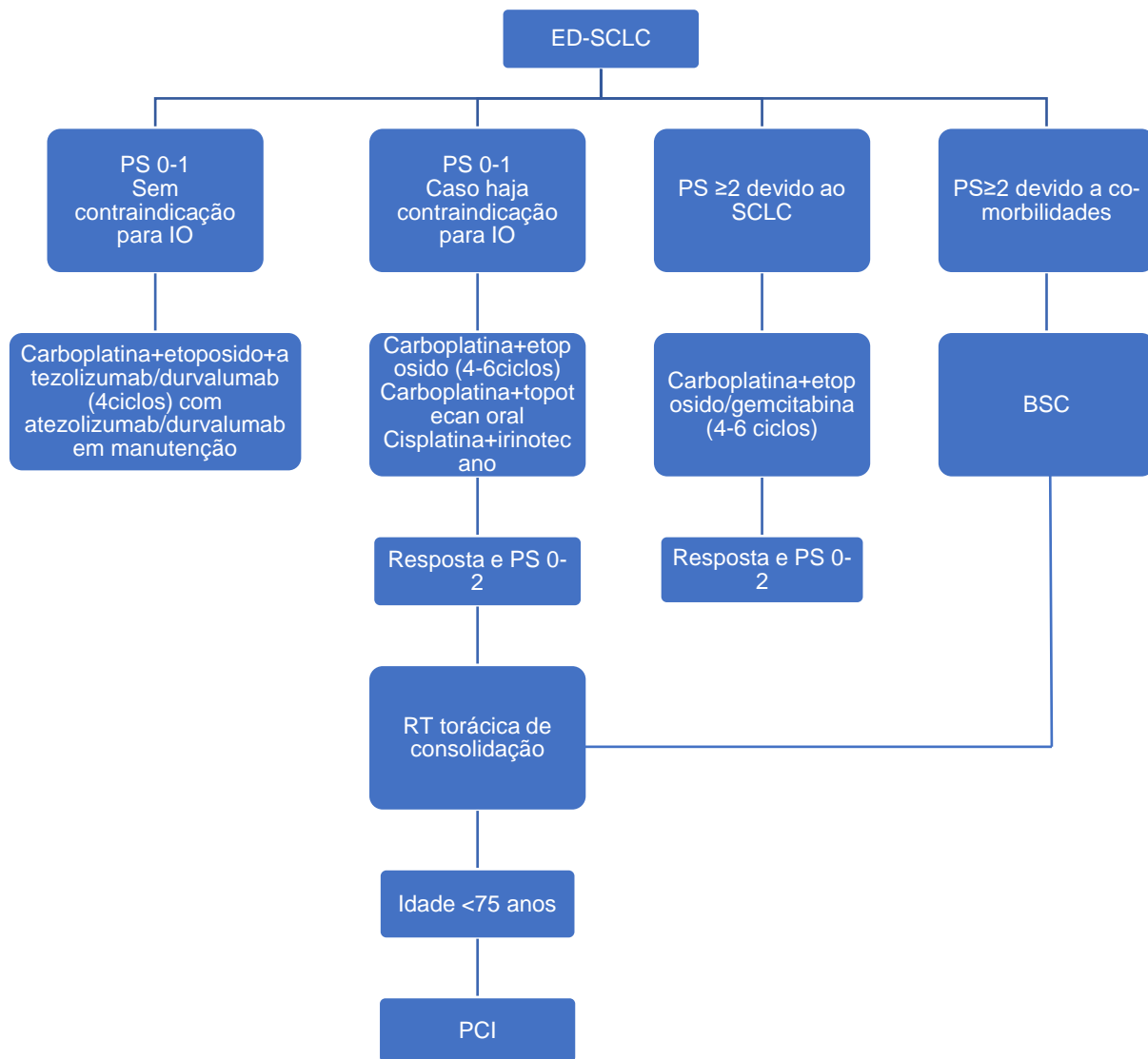
Anexos

Anexo 1



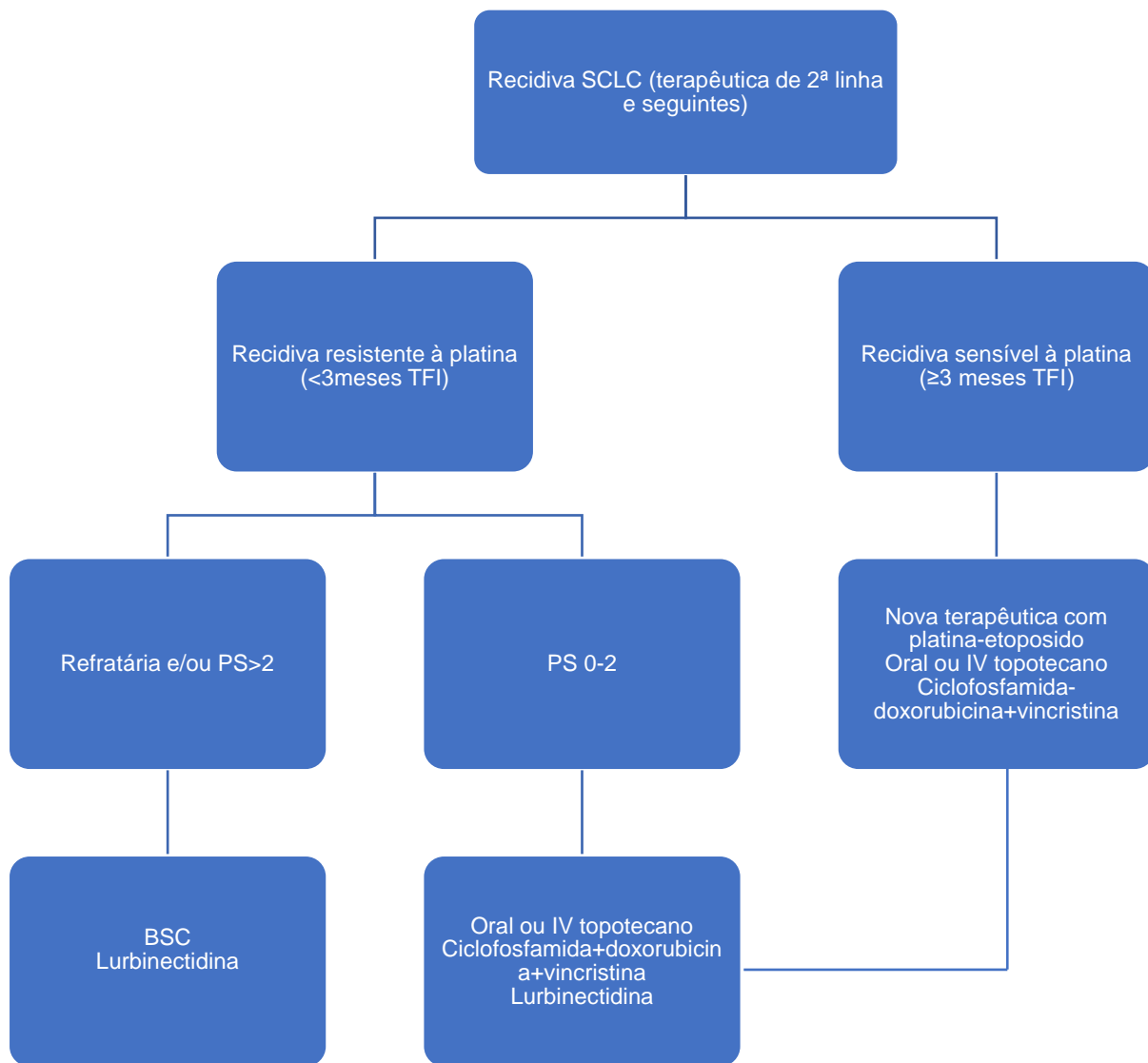
Algoritmo de tratamento para a doença limitada do carcinoma de pequenas células do pulmão. PS- Performance Status; PCI- Irradiação Craniana Profilática; LD-SCLC- doença limitada do carcinoma de pequenas células do pulmão.

Adaptado de: Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol.* 2021;32(7):839-53.



Algoritmo de tratamento para a doença extensa do carcinoma de pequenas células do pulmão. PS- Performance Status; PCI- Irradiação Craniana Profilática; ED-SCLC- doença extensa do carcinoma de pequenas células do pulmão; IO- imunoterapia; BSC- melhores cuidados de suporte.

Adaptado de: Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). Ann Oncol. 2021;32(7):839-53.



Algoritmo de tratamento para a recidiva do carcinoma de pequenas células do pulmão. PS- Performance Status; BSC- melhores cuidados de suporte; TFI- intervalo livre de tratamento; SCLC- carcinoma de pequenas células do pulmão. Adaptado de: Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). Ann Oncol. 2021;32(7):839-53.

Anexo 2

Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos*, Versão 5.0		
Grau I	Ligeiro	Assintomático ou sintomas ligeiros; apenas por observação clínica ou diagnóstico; sem necessidade de intervenção.
Grau II	Moderado	Limitação das AVD instrumentais, adequadas à idade; necessidade de intervenção mínima, local ou não-invasiva.
Grau III	Severo	Incapacitante; limitação das AVD de autocuidados; com necessidade de hospitalização ou prolongamento do internamento.
Grau IV	Consequências ameaçadoras da vida	Necessidade de intervenção urgente.
Grau V	Morte	Morte relacionada com um evento adverso.

Adaptado de: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES NIOH, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 2017;

**Um evento adverso é um sinal, sintoma ou doença desfavorável e não intencional, temporário e associado ao uso de certa medicação ou procedimento. (79)*

***Atividades de vida diária (AVD) instrumentais: preparar refeições, compras de mercearia ou roupa, usar o telemóvel, gestão do dinheiro, etc. (79)*

**** AVD de autocuidados: tomar banho, vestir, alimentar-se, usar a casa de banho, tomar medicação, não acamado. (79)*

Anexo 3

Título	Data prevista de término	Estado	Terapêutica em estudo	Tipo (fase) do estudo	Nº de identificação no Clinicaltrials.gov
<u>Ipilimumab and Nivolumab in Recurrent Extensive Stage Small Cell Lung Cancer After Receiving Platinum-based Chemotherapy</u>	2022	Em progresso	Combinação de Imunoterapia com Ipilimumab + Nivolumab	II	NCT03670056
<u>Olaparib and Durvalumab With Carboplatin, Etoposide, and/or Radiation Therapy for the Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, PRIO Trial</u>	2022	Recrutamento	Olaparib + Durvalumab + Carboplatina + Etoposido ± Radioterapia	I/II	NCT04728230
<u>Camrelizumab Combined With Apatinib, Etoposide and Cisplatin Treat Small-cell Lung Cancer</u>	2022	Recrutamento	Camrelizumab + Apatinib + Etoposido + Cisplatina	III	NCT04490421
<u>Sintilimab Combined With Anlotinib in Third Line or Beyond Among Advanced SCLC Patients</u>	2022	Recrutamento	Anlotinib ± Sintilimab	II	NCT04055792

<u>Cisplatin/Carboplatin and Etoposide With or Without Nivolumab in Treating Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer</u>	2022	Em progresso	Nivolumab + Carboplatina ou Cisplatina + Etoposido	II	NCT03382561
<u>Clinical Safty and Efficacy Study of Infusion of iNKT Cells and CD8+T Cells in Patients With Advanced Solid Tumor</u>	2022	Recrutamento	Células <i>Natural killer Invariant</i> + linfócitos T CD8+	I/II	NCT03093688
<u>Assessing Safety and Efficacy of Sintilimab and Metformin Combination Therapy in SCLC</u>	2022	Recrutamento	Sintilimab + Metformina	II	NCT03994744
<u>Ipilimumab + Nivolumab w/Thoracic Radiotherapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer</u>	2022	Em progresso	Ipilimumab + Nivolumab + Radioterapia	I/II	NCT03043599
<u>Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of INCB099318 in Participants With Advanced Solid Tumors</u>	2022	Recrutamento	INCB099318	I	NCT04272034

<u>A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley)</u>	2022	Em progresso	Avelumab + Utomilumab	II	NCT02554812
<u>Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors</u>	2022	Recrutamento	adenoviral p53 + anti-PD-1/anti-PD-L1	II	NCT03544723
<u>Combination Immunotherapy- ipilimumab-Nivolumab-Dendritic Cell p53 Vac - Patients With Small Cell Lung Cancer (SCLC)</u>	2023	Em progresso	Ipilimumab/Nivolumab ± Vacina de células dendríticas baseada no p53	II	NCT03406715
<u>Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors (CLOVER)</u>	2023	Em progresso	Durvalumab ± Tremelimumab + Quimio-Radioterapia	I	NCT03509012
<u>Pembrolizumab and Concurrent Chemoradiotherapy or Radiation Therapy in Treating Patients With Small Cell Lung Cancer</u>	2023	Em progresso	Pembrolizumab + Radioterapia ± (Cisplatin ou Carboplatin + Etoposido)	I	NCT02402920

<u>B-100, Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab for the Treatment of Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer</u>	2023	Recrutamento	LB-100 + Carboplatina + Etoposido + Atezolizumab	I	NCT04560972
<u>QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors</u>	2023	Em progresso	N-803 + Nivolumab	IIb	NCT03228667
<u>Combined Atezolizumab and Chemotherapy (Carboplatin Plus Etoposide) in Neoadjuvant Treating Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Patients</u>	2023	Sem recrutamento	Atezolizumab + Carboplatina +Etoposido +Cirurgia	II	NCT04696939
<u>Chemoradiotherapy With or Without Sintilimab in Limited-stage SCLC</u>	2023	Sem recrutamento	Quimio-Radioterapia + Sintilimab	II	NCT04189094
<u>A Phase I/II Study of Nivolumab, Ipilimumab and Plinabulin in Patients With Recurrent Small Cell Lung Cancer</u>	2023	Recrutamento	Nivolumab + Ipilimumab + Plinabulin	I/II	NCT03575793

<u>Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers</u>	2023	Em progresso	galinpepimut-S + Pembrolizumab	I/II	NCT03761914
<u>A Dose Escalation and Expansion Study of RO7121661, a PD-1/TIM-3 Bispecific Antibody, in Participants With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors</u>	2023	Em progresso	RO7121661 (Anti-PD-1 e anti-TIM)	I	NCT03708328
<u>Chemo-Immunotherapy Followed by Durvalumab and Ceralasertib in Treatment Naïve Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer</u>	2024	Recrutamento	Cisplatina ou Carboplatina + Etoposido + Durvalumab + Ceralasertib	II	NCT04699838
<u>Durvalumab Plus Topotecan or Lurbinectedin for the Treatment of Relapsed or Refractory Small Cell Lung Cancer</u>	2024	Recrutamento	Durvalumab +Topotecano ou Lurbinectedina	II	NCT04607954
<u>Concurrent or Sequential Immunotherapy and Radiation Therapy in Patients With Metastatic Lung Cancer (COSINR)</u>	2024	Recrutamento	Radioterapia + Nivolumab + Ipilimumab	I	NCT03223155

<u>Study of Ociperlimab Plus Tislelizumab Plus Chemoradiotherapy in Participants With Untreated Limited-Stage Small Cell Lung Cancer</u>	2024	Recrutamento	Ociperlimab + Tislelizumab + Radioterapia	II	NCT04952597
<u>Sequential Hypofractionated Radiotherapy Followed by Anti-PD-L1 Atezolizumab for SCLC (Atezolizumab)</u>	2024	Recrutamento	Atezolizumab	II	NCT03262454
<u>Temozolomide and Atezolizumab as Second Line for the Treatment of Metastatic or Recurrent Small Cell Lung Cancer</u>	2024	Recrutamento	Atezolizumab + Temozolomida	II	NCT04919382
<u>Niraparib, Temozolomide and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors and Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer With a Complete or Partial Response to Platinum-Based First-Line Chemotherapy</u>	2024	Recrutamento	Temozolomide + Niraparib + Atezolizumab	I/II	NCT03830918

<u>Patients With ES-SCLC and ECOG PS=2 Receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide (SPACE)</u>	2024	Recrutamento	Atezolizumab + Carboplatina + Etoposido	II	NCT04221529
<u>RRx-001 Sequentially With a Platinum Doublet or a Platinum Doublet in Third-Line or Beyond in Patients With Small Cell Lung Cancer (REPLATINUM)</u>	2024	Em progresso	RRx-001 + Cisplatina ou Carboplatina + Etoposido	III	NCT03699956
<u>Efficacy of Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors (ACROPOLI)</u>	2024	Recrutamento	Spartalizumab	II	NCT04802876
<u>Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of INCB099280 in Participants With Advanced Solid Tumors</u>	2024	Recrutamento	INCB099280	I	NCT04242199
<u>A Trial With Chemotherapy, Immunotherapy, and Radiotherapy for Patients With Newly Diagnosed Stage IV Small Cell Lung Cancer</u>	2025	Recrutamento	Radioterapia + (Etoposido + Carboplatina or Cisplatina + Durvalumab)	II	NCT04951115

<u>Liver Directed RT + Chemo-immunotherapy for ES-SCLC</u>	2025	Sem recrutamento	Radioterapia + Químio-Imunoterapia	II	NCT04923776
<u>Clinical Study of PD-1 Antibody (BGB-A317) Plus Chemotherapy (Cisplatin and Etoposide) for Limited Stage Small Cell Lung Cancer</u>	2025	Sem recrutamento	BGB-A317 + Cisplatina and Etoposido	II	NCT04542369
<u>Testing Maintenance Therapy for Small Cell Lung Cancer in Patients With SLFN11 Positive Biomarker</u>	2025	Recrutamento	Atezolizumab ± Talazoparib	II	NCT04334941
<u>M7824 and Topotecan or Temozolomide in Relapsed Small Cell Lung Cancers</u>	2025	Recrutamento	M7824 + Temozolomida ou Topotecano	I/II	NCT03554473
<u>Niraparib and Dostarlimab for the Treatment of Small Cell Lung Cancer and Other High-Grade Neuroendocrine Carcinomas</u>	2025	Recrutamento	Niraparib + Dostarlimab	II	NCT04701307

<u>Immune Checkpoint Inhibition With Lurbinectedin Relapsed/Recurrent SCLC</u>	2025	Recrutamento	Nivolumab + Ipilimumab + Lurbinectedina	I/II	NCT04610658
<u>Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV</u>	2025	Recrutamento	Cabozantinib s-malate + Nivolumab	I	NCT04514484
<u>Testing the Addition of a New Immunotherapy Drug, Atezolizumab (MPDL3280A), to the Usual Chemoradiation (CRT) Therapy Treatment for Limited Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC)</u>	2026	Recrutamento	Atezolizumab + Etoposido + Cisplatina + Carboplatina + Radioterapia	II/III	NCT03811002
<u>Atezolizumab After Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Chemo-radiotherapy Alone in Limited Disease Small-cell Lung Cancer (ACHILES)</u>	2026	Recrutamento	Atezolizumab	II	NCT03540420

<u>Lamivudine in Combination With Chemoimmunotherapy for the Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer</u>	2026	Recrutamento	Lamivudina + Carboplatina Atezolizumab + Etoposido	II	NCT04696575
<u>Testing the Addition of Radiation Therapy to the Usual Immune Therapy Treatment (Atezolizumab) for Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, The RAPTOR Trial</u>	2027	Recrutamento	Atezolizumab + Radioterapia	II/III	NCT04402788
<u>Durvalumab and Ablative Radiation in Small Cell Lung Cancer</u>	2027	Sem recrutamento	Carboplatina + Etoposido + Durvalumab	Não aplicável	NCT05068232
<u>Thoracic Radiotherapy Plus Maintenance Durvalumab After First Line Carboplatin and Etoposide Plus Durvalumab in Extensive-stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC)</u>	2027	Recrutamento	Durvalumab + Radioterapia	II	NCT04472949
<u>Clinical Study of PD-L1 Antibody (TQB2450) Plus Chemotherapy (Cisplatin and Etoposide) for Previously Untreated Small Cell Lung Cancer</u>	2028	Recrutamento	TQB2450 (Ac PD-L1) + Cisplatin + Etoposido	II	NCT04539977

<u>Chemo-immunotherapy Plus Thoracic Radiotherapy in Extensive Stage Small-cell Lung Cancer</u>	2029	Recrutamento	Químio-Imunoterapia ± Radioterapia torácica	III	NCT05223647
<u>Long-term, Non-interventional, Observational Study Following Treatment With Fate Therapeutics FT500 Cellular Immunotherapy</u>	2037	Recrutamento	Células <i>natural killer</i> alogénicas	Não aplicável	NCT04106167

Anexo 3: Lista de ensaios clínicos relativamente ao tratamento com imunoterapia no Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão.
Adaptado de: *ClinicalTrials.gov*.