



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MAURO ANDRÉ GOMES MARQUES

***EFEITOS PULMONARES ADVERSOS DA IMUNOTERAPIA NO
CANCRO DO PULMÃO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

DRA. DANIELA SOFIA MADAMA SANTOS SILVA
PROF. DOUTOR CARLOS MANUEL SILVA ROBALO CORDEIRO

NOVEMBRO/2019

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

***EFEITOS PULMONARES ADVERSOS DA IMUNOTERAPIA NO
CANCRO DO PULMÃO***

***ADVERSE PULMONARY EFFECTS OF IMMUNOTHERAPY IN LUNG
CANCER***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Autores:

Mauro André Gomes Marques¹

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

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

Afiliação:

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico:

mauro_20.slb@hotmail.com

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS.....	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	6
RESUMO.....	8
INTRODUÇÃO.....	10
MÉTODOS	11
RESULTADOS	12
I. CANCRO DO PULMÃO – EPIDEMIOLOGIA, PROGNÓSTICO E TERAPÊUTICA.....	12
II. IMUNOTERAPIA – BASES FISIOPATOLÓGICAS	14
III. IMUNOTERAPIA NO CANCRO DO PULMÃO DE NÃO-PEQUENAS CÉLULAS.....	17
1. Papel atual dos inibidores de <i>checkpoints</i> imunológicos no CPNPC	17
2. Desafios e perspectivas futuras	23
2.1. Biomarcadores preditivos	23
2.2. Padrões atípicos de resposta	24
2.3. Terapêuticas de combinação	25
2.4. Outras modalidades de imunoterapia	26
IV. EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS INIBIDORES DE <i>CHECKPOINTS</i> IMUNOLÓGICOS – A PROBLEMÁTICA DOS EVENTOS ADVERSOS IMUNORRELACIONADOS.....	27
1. Segurança dos inibidores de <i>checkpoints</i> imunológicos e da quimioterapia - análise comparativa	27
2. Eventos adversos imunorrelacionados (EAir)	28
2.1. Conceito e espectro clínico	28
2.2. Relação dos EAir com a eficácia da imunoterapia.....	30
2.3. Fatores de risco	31
2.4. Princípios gerais do tratamento	32
V. EFEITOS PULMONARES ADVERSOS DA IMUNOTERAPIA.....	36
1. Pneumonite	36
1.1. Incidência.....	36
1.2. Fatores de risco	38
1.3. Apresentação clínica e imagiológica	39
1.4. Diagnóstico e hipóteses diferenciais.....	42
1.5. Tratamento.....	43

2. Reação sarcoidose- <i>like</i>	45
3. Complicações infecciosas	47
3.1. Infecções oportunistas	47
3.2. Reativação de tuberculose	48
4. Pneumonia eosinofílica aguda	49
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	51
AGRADECIMENTOS.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1	Diagrama relativo ao processo de seleção das referências bibliográficas	11
Figura 2	Papel da via do PD-1 na atividade linfocitária	16
Tabela 1	Inibidores de <i>checkpoints</i> imunológicos aprovados pela FDA para o CPNPC – cronologia, indicações e ensaios clínicos de fase III respetivos	20
Tabela 2	Análise comparativa da segurança dos inibidores de <i>checkpoints</i> imunológicos e da quimioterapia.....	28
Tabela 3	Normas gerais de abordagem dos eventos adversos imunorrelacionados.....	35
Tabela 4	Gradação clínica e imagiológica da pneumonite	41
Tabela 5	Padrões imagiológicos da pneumonite imunorrelacionada	42
Tabela 6	Abordagem terapêutica da pneumonite imunorrelacionada	44
Tabela 7	Classificação TNM e estadios respetivos do cancro do pulmão.....	66
Tabela 8	Resultados da segurança dos ensaios clínicos de fase III que validaram as diferentes aprovações pela FDA para os inibidores de <i>checkpoints</i> imunológicos no CPNPC	68
Tabela 9	Gradação de eventos adversos – <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE)	69

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
APC	Antigen-Presenting Cell / Célula Apresentadora de Antígenos
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CMT	Carga Mutacional Tumoral
CPNPC	Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células
CPPC	Cancro do Pulmão de Pequenas Células
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4</i>
DLCO	Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EA	Evento Adverso
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
EAir	Evento Adverso imunorrelacionado
EART	Evento Adverso Relacionado com o Tratamento
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i> / Fator de Crescimento Epidérmico
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> / Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico
EMA	European Medicines Agency / Agência Europeia de Medicamentos
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ICI	Inibidor de <i>Checkpoints</i> Imunológicos
IGRA	<i>Interferon Gamma Release Assays</i>
ITC	Inibidor de Tirosina-Cinase
LBA	Lavado Broncoalveolar
MDM	<i>Mouse Double Minute</i>
MHC	Major Histocompatibility Complex / Complexo Major de Histocompatibilidade
MMR	<i>Mismatch Repair</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEA	Pneumonia Eosinofílica Aguda
PD-1	<i>Programmed cell Death Protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed Death-Ligand 2</i>

PH	Pneumonite de Hipersensibilidade
PIA	Pneumonia Intersticial Aguda
PINE	Pneumonia Intersticial Não Específica
POC	Pneumonia Organizativa Criptogénica
PS	<i>Performance Status</i>
QTRT	Quimiorradioterapia
ROS1	<i>Proto-oncogene tirosine-protein kinase</i>
SDRA	Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda
SG	Sobrevida Global
SIRI	Síndrome Inflamatório de Reconstituição Imune
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
TC	Tomografia Computorizada
TPS	<i>Tumor Proportion Score</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> / Fator de Crescimento Endotelial Vascular

RESUMO

Os inibidores de *checkpoints* imunológicos (ICI) têm revolucionado a abordagem terapêutica do cancro do pulmão, emergindo como estratégias promissoras na melhoria do prognóstico da doença. Os resultados de eficácia e segurança obtidos com os inibidores PD(L)-1 em diversos ensaios clínicos evidenciam a sua superioridade comparativamente às terapêuticas convencionais, nomeadamente a quimioterapia. Neste sentido, o leque de aprovações da imunoterapia para o cancro do pulmão de não pequenas células (e mais recentemente para o cancro do pulmão de pequenas células) tem expandido rapidamente.

Apesar do entusiasmo gerado, o benefício clínico obtido com os ICI não é transversal a todos os doentes. Deste modo, a sua combinação com as terapêuticas clássicas, bem como a identificação de biomarcadores preditivos de resposta, vêm sendo estudadas com vista à otimização da aplicabilidade clínica da imunoterapia.

Adicionalmente, com o advento dos ICI surge também um espectro de efeitos secundários atípicos, com o qual os clínicos estão pouco familiarizados. Face ao seu impacto sobre o sistema imunitário, os ICI associam-se ao desenvolvimento de eventos adversos imunorrelacionados (EAir), os quais podem afetar diversos sistemas. O atingimento do tecido pulmonar, foco principal deste trabalho, é protagonizado pela pneumonite. Em adição, é também reconhecido o risco de outras complicações, nomeadamente as infeções pulmonares oportunistas, a reativação de lesões de tuberculose latente e a produção de reações granulomatosas semelhantes às da sarcoidose. Além de contribuírem para a deterioração da qualidade de vida do doente oncológico, estes eventos colocam desafios diagnósticos e terapêuticos com impacto significativo na conduta clínica.

Palavras-chave: Neoplasia do Pulmão; Imunoterapia; Efeitos Adversos; Toxicidade Pulmonar; Pneumonite.

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICI) have revolutionized the therapeutic approach to lung cancer, emerging as promising strategies for improving the prognosis of the disease. The efficacy and safety results obtained with PD(L)-1 inhibitors in several clinical trials show their superiority over conventional therapies, namely chemotherapy. For this reason, the range of immunotherapy approvals for non-small cell lung cancer (and more recently for small cell lung cancer) has been expanding rapidly.

Despite the enthusiasm created, clinical benefit from ICI was not obtained for all patients. Thus, their combination with classical therapies, as well as the identification of predictive biomarkers of response, have been studied in order to optimize the clinical applicability of immunotherapy.

Additionally, with the advent of ICI also emerges an atypical spectrum of side effects with which clinicians are unfamiliar. Given their impact on the immune system, ICI are associated with the development of immune-related adverse events (irAE), which may affect several systems. Lung tissue injury, the main focus of this work, is dominated by pneumonitis. In addition, the risk of other complications, such as opportunistic lung infections, reactivation of latent tuberculosis lesions and the production of sarcoidosis-like granulomatous reactions is also recognized. Besides their contribution to the deterioration of the cancer patient's quality of life, these events pose diagnostic and therapeutic challenges with significant impact on clinical management.

Keywords: *Lung Neoplasm; Immunotherapy; Adverse Effects; Pulmonary Toxicity; Pneumonitis.*

INTRODUÇÃO

A neoplasia do pulmão permanece como a principal causa de morte por cancro a nível global. O seu diagnóstico habitualmente tardio, em associação com as respostas limitadas obtidas com as terapêuticas convencionais, traduzem-se em taxas de sobrevivência reduzidas que refletem a necessidade de validar outras modalidades de tratamento que melhorem o prognóstico da doença.

O progresso do conhecimento na área da imunoncologia tem permitido reconhecer o papel dos *checkpoints* imunológicos na regulação da atividade das células T. A sua utilização como mecanismo de evasão das células malignas ao sistema imunitário fundamentou o desenvolvimento dos inibidores de *checkpoints* imunológicos (ICI) como terapêuticas promissoras nas formas avançadas de várias doenças oncológicas, entre as quais o cancro do pulmão.

A superioridade, em termos de eficácia e de segurança, demonstrada pela imunoterapia face à quimioterapia em diversos ensaios clínicos proporcionou o início de um novo paradigma no tratamento do Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC). A contínua expansão do espectro de indicações dos inibidores PD(L)-1 no tratamento do cancro do pulmão traduz-se no seu uso crescente na prática clínica. Esta nova realidade fomenta a necessidade de explorar em maior detalhe a atividade antitumoral destes agentes, bem como de esmiuçar o seu perfil de toxicidade. A sua concretização permitirá, por um lado, maximizar o número de doentes que obtém benefício com a imunoterapia e, por outro, familiarizar os clínicos com um espectro específico de efeitos secundários, distinto do das terapêuticas clássicas.

Apoiando-se na revisão do papel atual da imunoterapia no CPNPC e na discussão dos desafios associados ao seu impacto clínico crescente, o objetivo primordial deste trabalho centra-se na exploração da toxicidade dos ICI, particularmente dos eventos adversos a nível pulmonar. Apesar de incomuns, estes eventos podem manifestar-se de forma severa e potencialmente fatal, pelo que o seu reconhecimento, a identificação de fatores preditores de risco e a consciencialização do desafio diagnóstico que impõem são de extrema relevância para a tomada de decisões clínicas.

MÉTODOS

A elaboração do presente artigo de revisão baseou-se numa extensa investigação bibliográfica através das bases de dados PubMed e EMBASE. Para esse efeito foram utilizadas as palavras-chave “*lung neoplasm*”, “*immunotherapy*”, “*adverse effects*”, “*pulmonary toxicity*” e “*pneumonitis*”. Foram definidos como critérios de inclusão: (i) data de publicação entre 2009 e 2019; (ii) língua inglesa ou portuguesa; (iii) estudos em humanos; (iv) acesso a texto integral; (v) adequação ao tema. A seleção das referências priorizou artigos originais, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e *guidelines*. Partindo dos pressupostos descritos, foi feita uma primeira seleção dos artigos obtidos com base no título e/ou resumo. Após esta filtração inicial, procedeu-se à análise integral de 131 artigos, sobre os quais se aplicaram os seguintes critérios de exclusão: (i) inadequação aos objetivos pretendidos; (ii) repetição do conteúdo. Desta forma, foram eliminados 23 artigos, perfazendo um total de 108 referências bibliográficas selecionadas.

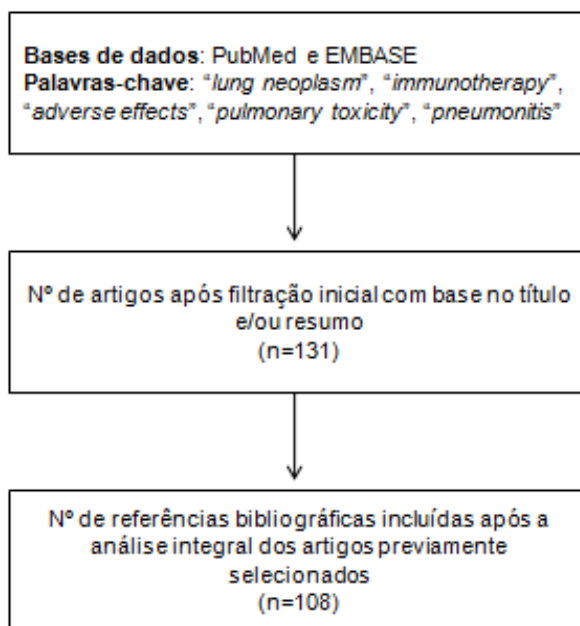


Figura 1. Diagrama relativo ao processo de seleção das referências bibliográficas

I. CANCRO DO PULMÃO – EPIDEMIOLOGIA, PROGNÓSTICO E TERAPÊUTICA

A neoplasia do pulmão constitui a maior causa de mortalidade associada ao cancro, tendo, a nível global, sido responsável por 18,4% das mortes por doença oncológica durante o ano de 2018.¹ Este impacto significativo é corroborado pelas estimativas da American Cancer Society® para o ano de 2019, as quais prevêem o surgimento de 228 150 novos casos e 142 670 mortes por cancro do pulmão, apenas nos Estados Unidos da América.²

De facto, o prognóstico associado ao cancro do pulmão é desfavorável, traduzindo-se numa taxa de sobrevida aos 5 anos inferior a 19%.^{2,3} Para esta realidade contribui o diagnóstico habitualmente tardio da doença, resultante da ausência de sintomas nas fases iniciais. Além disso, os programas de diagnóstico precoce em doentes de alto risco carecem ainda de aplicação universal, apesar dos benefícios evidenciados pelo rastreio através da tomografia computadorizada (TC) de baixa dose na redução da mortalidade.^{2,4} Deste modo, a maioria dos doentes é diagnosticada em estadios avançados. No caso do carcinoma do pulmão de não-pequenas células (CPNPC), responsável por 85% dos casos de neoplasia pulmonar, cerca de 40% dos doentes encontram-se em estadios IV no momento do diagnóstico, limitando as possibilidades terapêuticas.^{2,3}

A decisão terapêutica no CPNPC adequa-se ao estadiamento da doença (tabela 7, em anexo). A cirurgia é recomendada nos estadios I, II e IIIA, podendo dar lugar à radioterapia estereotáxica corporal nos doentes em estadios I que não reúnam condições cirúrgicas. Há ainda indicação para quimioterapia adjuvante nos estadios II e IIIA e, neste último, para terapêutica neoadjuvante (quimioterapia com ou sem radioterapia). Nos estadios IIIB ou IIIA irressecável, recomenda-se quimiorradioterapia concomitante ou sequencial, consoante o *performance status* (PS) do doente.^{3,4}

Relativamente ao estadio IV, a sobrevida dos doentes não tratados é de 4 a 6 meses (taxa de sobrevida aos 5 anos de 5%).^{1,2,3} Desta forma, a abordagem nestes casos visa aumentar a sobrevida e reduzir as complicações associadas à doença. A estratégia terapêutica clássica é a quimioterapia cujo esquema é influenciado pelo tipo histológico do tumor, bem como pela idade, comorbilidades e *performance status* do doente. Nos casos de PS ≥ 3 , a abordagem poderá resumir-se a cuidados paliativos de suporte.⁵

Como primeira linha no tratamento do CPNPC metastático, os esquemas de quimioterapia baseados em compostos de platina produzem taxas de resposta de 15-30%. Quando ocorre progressão, a utilização de taxanos em segunda linha também

apresenta uma eficácia limitada com taxas de resposta que não ultrapassam os 25%.^{6,7} Os resultados obtidos traduzem-se num benefício limitado, conferindo uma sobrevida livre de progressão de 4 a 6 meses e uma sobrevida global de 12 a 18 meses.⁸ Deste modo, na procura de melhorar o prognóstico destes doentes, tornou-se evidente a necessidade de definir novas modalidades de tratamento. A associação de inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), como o bevacizumab, aos esquemas clássicos, bem como o recurso a terapêutica de manutenção permitiu aumentar a sobrevida global em alguns meses, sobretudo nos casos de histologia não-escamosa.^{8,9} Benefícios mais significativos foram obtidos com a terapêutica dirigida a biomarcadores moleculares após a identificação de mutações *driver* oncogénicas localizadas em genes como o EGFR (*epidermal growth factor receptor*), ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) e ROS1 (*proto-oncogene tyrosine-protein kinase*).^{7,9} Os genes referidos codificam proteínas envolvidas em vias de sinalização promotoras da proliferação celular e angiogénese, favorecendo a progressão tumoral.³ A utilização de fármacos inibidores de tirosina-quinase (ITC) dirigidos a estes alvos revelou-se eficaz, justificando a sua recomendação como primeira linha nos doentes portadores das mutações descritas.^{5,10} No entanto, o frequente desenvolvimento de resistência aos ITC, bem como o predomínio de doentes não portadores destas mutações, reforçam a necessidade de validar outras terapêuticas que assegurem um controlo mais prolongado da doença.^{9,11} Neste contexto, o conhecimento crescente dos mecanismos de interação entre o sistema imunitário e o microambiente tumoral tem permitido reconhecer o potencial da imunoterapia na melhoria do prognóstico do cancro do pulmão.^{10,12}

II. IMUNOTERAPIA – BASES FISIOPATOLÓGICAS

A imunoterapia tem revolucionado a abordagem terapêutica de múltiplas doenças oncológicas ao longo da última década. As várias modalidades imunoterapêuticas que vêm sendo desenvolvidas fundamentam-se no princípio de potencializar a resposta imunitária do hospedeiro contra as células tumorais, seja de uma forma ativa (vacinas antitumorais) ou passiva (inibidores de *checkpoints* imunológicos e terapêuticas celulares).^{6,7,13}

O sistema imunitário adaptativo desempenha um papel essencial na limitação do crescimento tumoral através da identificação e eliminação das células neoplásicas.¹⁰ Este processo inicia-se com a apresentação de antígenos tumorais a linfócitos T imaturos. As células apresentadoras de antígenos (APC), nomeadamente células dendríticas ou macrófagos, reconhecem as células neoplásicas e os seus antígenos, complexando-os às moléculas do sistema major de histocompatibilidade (MHC) presentes na sua membrana. A interação posterior entre o complexo MHC/antígeno e o recetor das células T (TCR) permite gerar especificidade dos linfócitos para o antígeno apresentado.^{8,12} Contudo, um segundo sinal coestimulatório é necessário para a ativação e proliferação linfocitária. Essa nova interação é estabelecida entre a molécula CD28, expressa na célula T, e os cofatores B7-1 (CD80) ou B7-2 (CD86) na superfície das APC (Fig.2).^{6,7,14} Os mecanismos descritos permitem, desta forma, amplificar a resposta imunológica antitumoral, não só através da ativação de linfócitos T CD8⁺ (com citotoxicidade direta contra as células neoplásicas), mas também de células T CD4⁺ (envolvidas na estimulação de linfócitos B produtores de anticorpos dirigidos aos antígenos tumorais).¹⁰

No entanto, as células malignas frequentemente desenvolvem estratégias de evasão ao sistema imunitário.⁶ Os mecanismos de resistência implicados baseiam-se, entre outros, no funcionamento dos chamados *checkpoints* imunológicos. Os *checkpoints* imunológicos correspondem a vias inibitórias que impedem a ativação e proliferação descontroladas de linfócitos T. Esta regulação é essencial não só para atenuar a amplitude da resposta imunitária (sobretudo em situações de estimulação antigénica persistente, como em infeções crónicas), mas também para manter a tolerância nos tecidos normais, protegendo-os de fenómenos de autoimunidade (Fig.2).^{3,10} Atualmente, os *checkpoints* imunológicos melhor descritos referem-se às vias do CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) e do PD-1 (*programmed cell death protein 1*).⁶

A molécula CTLA-4, expressa na superfície de células T, compete com o recetor CD28 para a interação com os ligandos B7 na célula apresentadora de

antígenos, impedindo, desta forma, o segundo sinal coestimulatório necessário à ativação linfocitária. Como tal, como forma de resistirem à ação do sistema imunitário, as células malignas induzem o aumento da expressão de CTLA-4 por células T reguladoras no microambiente tumoral.¹³

Relativamente a PD-1, trata-se de um recetor proteico expresso na membrana de linfócitos T, B e NK.¹² A proliferação e atividade destas células é inibida quando PD-1 interage com os seus ligandos, PD-L1 e PD-L2, habitualmente expressos por células apresentadoras, mas também por alguns tecidos normais (a fim de protegê-los de respostas autoimunes).¹⁵ De um modo geral, a interação de PD-1 com os seus ligandos inibe a resposta imunitária mediada pelas células T, não só através da indução da sua apoptose e da perda das suas propriedades efetoras, mas também ao promover a diferenciação de linfócitos T CD4⁺ em células T reguladoras.⁶ Este mecanismo coinibitório é utilizado pelas células neoplásicas, as quais sobrerregulam a expressão de PD-L1 e PD-L2 de forma a promover a exaustão dos linfócitos T presentes no microambiente tumoral, suprimindo a resposta imunitária local (Fig.2).^{12,15} Além desta ligação, a inativação linfocitária pode também decorrer da interação do PD-L1 tumoral com moléculas B7 presentes em células T.⁷

A compreensão das bases imunológicas inerentes à ativação ou supressão de linfócitos T deu azo ao desenvolvimento dos inibidores de *checkpoints* imunológicos (ICI) como estratégias promissoras no campo da imunoncologia. A utilização de anticorpos monoclonais dirigidos à inibição dos *checkpoints* imunológicos permite restaurar a resposta imunitária antitumoral, contrariando os mecanismos de resistência das células neoplásicas.^{8,15} Neste sentido, os ICI anti-CTLA-4, anti-PD-1 e anti-PD-L1 surgem como estratégias inovadoras com perfis de eficácia e segurança superiores às terapêuticas convencionais.¹⁴ O sucesso da sua aplicação clínica justificou a aprovação destes fármacos para o tratamento de várias doenças oncológicas avançadas, como o CPNPC (e, mais recentemente, também o cancro do pulmão de pequenas células - CPPC), o melanoma, o carcinoma de células de Merkel, o carcinoma de células renais, o linfoma de Hodgkin, entre outros.⁸

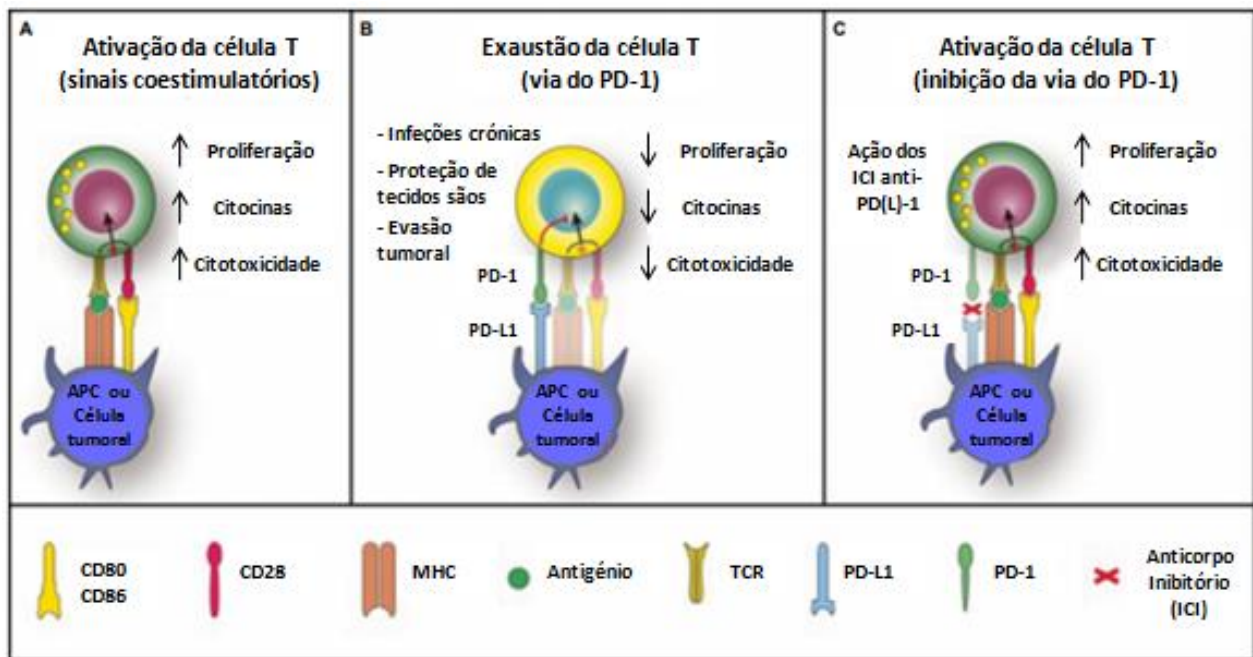


Figura 2. Papel da via do PD-1 na atividade linfocitária. Adaptado de Raju, S. *et al.*, 2018¹⁰

(A) As células T são ativadas através de dois sinais coestimulatórios sucessivos: interação do complexo MHC/antigénio (APC) com o TCR (célula T), seguida da ligação entre as moléculas CD80/86 (APC) e CD28 (célula T). No microambiente tumoral, as células neoplásicas podem também funcionar como APC. **(B)** A exaustão das células T através da via do PD-1 é importante em situações de estimulação antigénica persistente (como em infeções crónicas) para atenuar a amplitude da resposta imunitária, bem como em alguns tecidos normais de forma a protegê-los de fenómenos autoimunes. Além disso, funciona como um mecanismo de evasão ao sistema imunitário utilizado pelas células tumorais, as quais sobrerregulam a expressão de PD-L1 de modo a provocar a exaustão dos linfócitos T presentes no microambiente tumoral. **(C)** A utilização de inibidores de *checkpoints* imunológicos dirigidos ao PD-1 ou ao PD-L1 permite manter as funções efetoras das células T. Desta forma, é potenciada a toxicidade direta sobre as células tumorais, bem como a produção de citocinas envolvidas no recrutamento de outras células imunes ao microambiente tumoral.

III. IMUNOTERAPIA NO CANCRO DO PULMÃO DE NÃO-PEQUENAS CÉLULAS

1. PAPEL ATUAL DOS INIBIDORES DE *CHECKPOINTS* IMUNOLÓGICOS NO CPNPC

Os inibidores de *checkpoints* imunológicos deram início a um novo paradigma no tratamento do CPNPC.¹⁰ Ao longo da última década, vários ensaios clínicos têm avaliado o benefício da utilização de ICI nos estadios avançados de CPNPC. Os resultados obtidos revelaram-se muito animadores, evidenciando que os perfis de eficácia (taxas de sobrevida, taxa de resposta e duração da mesma) e de segurança destes agentes superam os das terapêuticas clássicas, nomeadamente a quimioterapia.¹⁴ Neste contexto, encontram-se atualmente aprovados, pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), quatro inibidores de *checkpoints* imunológicos para o tratamento do CPNPC: Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab e Durvalumab.¹⁶⁻²⁵ O Nivolumab e o Pembrolizumab são agentes anti-PD-1, bloqueando a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2, mas não evitando a ligação entre PD-L1 e B7-1. Por outro lado, o Atezolizumab e o Durvalumab inibem o PD-L1, pelo que previnem a sua interação com PD-1 e com B7-1, mas não impedem a ligação entre PD-L2 e PD-1.¹² As aprovações obtidas por estes fármacos são amplas, incluindo indicações em primeira ou segunda linha, em monoterapia ou em combinação com terapêuticas clássicas, em estadio IV ou até em estadio III.^{13,15-25} A tabela 1 resume o papel atual dos ICI no CPNPC, reunindo as indicações aprovadas pela FDA e a informação essencial dos ensaios clínicos de fase III que validaram a respetiva aprovação.

O nivolumab é um anticorpo monoclonal (IgG4) humano dirigido ao recetor PD-1. Atualmente, a sua indicação no tratamento do CPNPC cinge-se ao uso em segunda linha nos doentes em estadio metastático que, previamente, sofreram progressão durante ou após a quimioterapia à base de platina, independentemente da expressão de PD-L1. Os doentes portadores de mutações EGFR ou rearranjos ALK deverão ainda ter progredido sob os ITC respetivos. A aprovação referida aplica-se tanto à histologia escamosa como não-escamosa, baseando-se, respetivamente, nos estudos CheckMate-017 e CheckMate-057. Ambos os ensaios clínicos, incluindo doentes com as características anteriormente referidas, demonstraram benefício clínico e tolerabilidade superiores no grupo submetido a tratamento com nivolumab

comparativamente ao docetaxel. Em termos de sobrevida global, destaca-se que a utilização de nivolumab comportou uma diminuição do risco de morte de 41% no primeiro estudo e de 27% no segundo. Enquanto na histologia escamosa o benefício foi independente da expressão de PD-L1, na histologia não-escamosa a eficácia foi tanto superior quanto maior essa expressão.^{16,17} Por outro lado, um outro estudo de fase III (CheckMate 026) avaliou o potencial do uso de nivolumab como primeira linha em doentes em estadio IV ou doença recorrente e com expressão PD-L1 $\geq 1\%$. Neste caso, porém, não foram obtidos benefícios de sobrevida nem resposta comparativamente ao tratamento com quimioterapia, apesar das vantagens evidenciadas na segurança.¹⁵

No contexto da neoplasia pulmonar, em Agosto de 2018, o nivolumab recebeu também aprovação pela FDA para o tratamento do cancro do pulmão de pequenas células. A indicação aprovada refere-se ao CPPC metastático em que ocorreu progressão anterior com quimioterapia à base de platina e com pelo menos uma outra linha terapêutica. No entanto, esta possibilidade ainda não se encontra incluída nas *guidelines* internacionais do tratamento do CPPC.

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal (IgG4) humanizado específico para PD-1. Como segunda linha, está indicado no tratamento do CPNPC metastático com expressão de PD-L1 (TPS $\geq 1\%$) que progrediu durante ou após a quimioterapia com compostos de platina. Os doentes portadores de mutações EGFR ou ALK deverão ter sofrido progressão com os respetivos ITC. A aprovação referida foi validada pelo estudo KEYNOTE-010, o qual reuniu doentes em estadio IIIB/IV com o histórico acima descrito. Foi comparada a utilização de pembrolizumab (em doses de 2 mg/kg ou 10 mg/kg) com a de docetaxel. Apesar da ausência de melhorias estatisticamente significativas na sobrevida livre de progressão, o recurso ao pembrolizumab permitiu um aumento da sobrevida global de 1,9 meses (com a dose de 2 mg/kg) e 4,2 meses (com a dose de 10 mg/kg). Os benefícios verificaram-se em todos os doentes com expressão de PD-L1 equivalente a TPS $\geq 1\%$, embora mais significativamente quando TPS $\geq 50\%$.¹⁸

O pembrolizumab tem ainda indicação em monoterapia como tratamento de primeira linha nos doentes em estadio III (não candidatos a ressecção cirúrgica nem QTRT definitiva) ou estadio IV, cujo tumor expressa PD-L1 (TPS $\geq 1\%$) e que não apresentam alterações EGFR ou ALK. Trata-se de uma recomendação recente (Abril de 2019), aprovada após o ensaio clínico KEYNOTE-042. Este estudo permitiu alargar o espectro da indicação anteriormente validada pelo ensaio KEYNOTE-024, a qual era

confinada a doentes em estadio IV com expressão de PD-L1 equivalente a TPS $\geq 50\%$.^{19,22}

Por fim, existe ainda aprovação, como estratégia de primeira linha no CPNPC metastático, para a utilização de pembrolizumab em combinação com esquemas de quimioterapia, independentemente da expressão de PD-L1. No caso do CPNPC metastático de histologia não-escamosa, os estudos KEYNOTE-021 (fase II) e KEYNOTE-189 (fase III) evidenciaram o benefício da combinação de pembrolizumab com platina e pemetrexede (sobrevida livre de progressão de 8,8 meses e taxa de resposta objetiva de 47,6%).²⁰ No que respeita à histologia escamosa, o ensaio KEYNOTE-407 demonstrou que a combinação de pembrolizumab com carboplatina e paclitaxel/nab-paclitaxel é superior à quimioterapia isoladamente (taxas de resposta objetiva de 58,4% vs 35,0%).²¹

No âmbito da neoplasia pulmonar, embora as *guidelines* internacionais ainda não contemplem esta recomendação, importa ainda referir que recentemente (Junho de 2019), a FDA aprovou o pembrolizumab para o cancro do pulmão de pequenas células. Nesse contexto, está indicado em monoterapia no CPPC metastático em que ocorreu progressão prévia com a quimioterapia à base de platina e com pelo menos uma outra linha terapêutica.

O atezolizumab é um anticorpo monoclonal (IgG1) humanizado que inibe o PD-L1. Após os resultados do estudo OAK, recebeu aprovação como tratamento de segunda linha no CPNPC metastático que progrediu com a quimioterapia à base de platina. O estudo mencionado confirmou o benefício sugerido por um ensaio de fase II anterior (POPLAR), demonstrando um aumento superior a quatro meses na sobrevida global e uma diminuição de 27% do risco de morte no grupo tratado com atezolizumab por comparação com o docetaxel.²³ Mais recentemente, o estudo IMpower150 validou a utilização de atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina como abordagem de primeira linha do CPNPC metastático de histologia não-escamosa e sem alterações genéticas EGFR ou ALK. A combinação referida foi comparada com o uso exclusivo dos três agentes quimioterapêuticos (sem associação de atezolizumab). Apesar do aumento da taxa de eventos adversos de grau 3-5 no grupo que recebeu atezolizumab (58,5% vs 50%), o benefício na eficácia foi significativo, traduzindo-se no aumento de 4,5 meses na sobrevida global e 1,5 meses na sobrevida livre de progressão.²⁴

Em Março de 2019, o atezolizumab obteve também aprovação da FDA para o cancro do pulmão de pequenas células, nomeadamente em combinação com quimioterapia (carboplatina e etoposido) como tratamento de primeira linha na doença

extensa. Apesar disso, as *guidelines* de abordagem do CPPC ainda não contemplam a indicação referida.

O durvalumab é uma imunoglobulina G1 (IgG1k) dirigida contra o PD-L1. O ensaio clínico PACIFIC permitiu a sua aprovação como tratamento de consolidação em casos de CPNPC em estadio III irressecável cuja doença não progrediu após ≥ 2 ciclos de quimiorradioterapia concomitante. O estudo referido evidenciou uma taxa de resposta de 28% no grupo que recebeu durvalumab e traduziu melhorias significativas na sobrevida livre de progressão, sobrevida global e tempo médio para o desenvolvimento de metástases à distância comparativamente ao placebo. Os benefícios foram independentes da expressão de PD-L1.²⁵

Tabela 1. Inibidores de *checkpoints* imunológicos aprovados pela FDA para o CPNPC – cronologia, indicações e ensaios clínicos de fase III respetivos

Fármaco	NIVOLUMAB	
Indicação ¹⁶	Março de 2015 – CPNPC escamoso metastático com progressão durante ou após QT com compostos de platina. Em caso de mutação EGFR ou rearranjo ALK, deverá ter ocorrido progressão com o ITC respetivo	
Estudo CheckMate 017	População	272 doentes em estadio IIIB/IV com recorrência da doença após QT (histologia escamosa)
	Grupos	Nivolumab 3 mg/kg vs Docetaxel 75 mg/m ²
	Endpoint primário	SG (meses): 9,2 vs 6,0 (HR: 0,59)
	Taxa de Resposta	20% vs 9%
Indicação ¹⁷	Outubro de 2015 – Extensão da aprovação anterior à histologia não-escamosa	
Estudo CheckMate 057	População	582 doentes em estadio IIIB/IV com progressão da doença após QT (histologia não-escamosa)
	Grupos	Nivolumab 3 mg/kg vs Docetaxel 75 mg/m ²
	Endpoint primário	SG (meses): 12,2 vs 9,4 (HR: 0,73)
	Taxa de Resposta	19% vs 12%

Fármaco	PEMBROLIZUMAB	
Indicação¹⁸	Outubro de 2015 – CPNPC metastático com expressão de PD-L1 (TPS ≥1%) que progrediu durante ou após QT contendo platina. Em caso de mutação EGFR ou rearranjo ALK, deverá ter ocorrido progressão com o ITC respetivo	
Estudo KEYNOTE 010	População	1034 doentes em estadio IIIB/IV com PD-L1-TPS ≥1% cuja doença progrediu após QT
	Grupos	Pemb 2 mg/kg / Pemb 10 mg/kg vs Docetaxel 75 mg/m ²
	Endpoint primário	SG (meses): 10,4 / 12,7 vs 8,5 (HR: 0,71 0,61)
	Taxa de Resposta	18% / 18% vs 9%
Indicação¹⁹	Outubro de 2016 – 1ª linha para CPNPC metastático com expressão de PD-L1 (TPS ≥50%) e sem alterações EGFR ou ALK (ver atualização de Abril/2019)	
Estudo KEYNOTE 024	População	305 doentes em estadio IV com PD-L1-TPS ≥50% e sem alterações EGFR ou ALK
	Grupos	Pembrolizumab 200 mg vs QT à base de platina
	Endpoint primário	SLP (meses): 10,3 vs 6,0 (HR: 0,50)
	Taxa de Resposta	44,8% vs 27,8%
Indicação²⁰	Maio de 2017 – Combinação com platina+pemetrexede como 1ª linha para CPNPC não-escamoso metastático e sem alterações EGFR ou ALK	
Estudo KEYNOTE 189^a	População	616 doentes em estadio IV sem QT prévia nem alterações EGFR ou ALK (histologia não-escamosa)
	Grupos	Pembrolizumab + QT vs QT
	Endpoint primário	SLP (meses): 8,8 vs 4,9 (HR: 0,52)
	Taxa de Resposta	47,6% vs 18,9%
Indicação²¹	Outubro de 2018 – Combinação com carboplatina+paclitaxel/nab-paclitaxel como 1ª linha para CPNPC escamoso metastático	
Estudo KEYNOTE 407	População	560 doentes em estadio IV sem QT prévia (histologia escamosa)
	Grupos	Pembrolizumab + QT vs QT
	Endpoint primário	SLP (meses): 6,4 vs 4,8 (HR: 0,56)
	Taxa de Resposta	58,4% vs 35,0%
Indicação²²	Abril de 2019 – 1ª linha para CPNPC em estadio III (não candidatos a cirurgia nem QTRT definitiva) ou metastático, com expressão de PD-L1 (TPS ≥1%) e sem alterações EGFR ou ALK	
Estudo KEYNOTE 042	População	1274 doentes em estadio III ou IV com PD-L1-TPS ≥1%
	Grupos	Pembrolizumab 200 mg vs QT à base de platina
	Endpoint primário	SG (meses): 16,7 vs 12,1 (HR: 0,81)
	Taxa de Resposta	27,3% vs 26,5%

Fármaco	ATEZOLIZUMAB	
Indicação ²³	Outubro de 2016 - CPNPC metastático com progressão durante ou após QT com compostos de platina. Em caso de mutação EGFR ou rearranjo ALK, deverá ter ocorrido progressão com o ITC respetivo	
Estudo OAK	População	850 doentes em estadio IIIB/IV com progressão da doença após QT
	Grupos	Atezolizumab 1200 mg vs Docetaxel 75 mg/m ²
	Endpoint primário	SG (meses): 13,8 vs 9,6 (HR: 0,73)
	Taxa de Resposta	14,0% vs 13,0%
Indicação ²⁴	Dezembro de 2018 – Combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina (BPC) como 1 ^a linha para CPNPC metastático de histologia não-escamosa sem mutação EGFR ou rearranjo ALK	
Estudo IMpower 150	População	692 doentes em estadio IV e sem QT prévia (histologia não-escamosa)
	Grupos	Atezolizumab+BPC vs BPC
	Endpoint primário	SG (meses): 19,2 vs 14,7 (HR: 0,78) SLP (meses): 8,3 vs 6,8 (HR: 0,62)
	Taxa de Resposta	63,5% vs 48,0%
Fármaco	DURVALUMAB	
Indicação ²⁵	Fevereiro de 2018 - Estadio III irrissecável sem progressão da doença após ≥2 ciclos de QTRT	
Estudo PACIFIC	População	709 doentes em estadio III sem progressão da doença após ≥2 ciclos de QTRT
	Grupos	Durvalumab 10 mg/kg vs Placebo
	Endpoint primário	SLP (meses): 16,8 vs 5,6 (HR: 0,52)
	Taxa de Resposta	28,4% vs 16,0%

^a A indicação referente a Maio de 2017 foi aprovada pela FDA através de um processo de aprovação acelerado baseado nos resultados de um ensaio clínico de fase II (KEYNOTE-021). A aprovação completa/regular ocorreu em Agosto de 2018 com base no estudo de fase III KEYNOTE-189, descrito na tabela.

HR, *Hazard Ratio*; QT, Quimioterapia; QTRT, Quimiorradioterapia; SG, Sobrevida Global; SLP, Sobrevida Livre de Progressão; TPS, *Tumor Proportion Score*.

2. DESAFIOS E PERSPETIVAS FUTURAS

A utilização de ICI anti-PD-1 e anti-PD-L1 tem aportado benefícios significativos em termos de eficácia e segurança no CPNPC avançado. De facto, os ensaios clínicos realizados documentam a superioridade da imunoterapia relativamente às terapêuticas clássicas. Contudo, os resultados evidenciam que, em doentes não selecionados, a utilização de ICI em monoterapia produz resposta em apenas 14-20% dos casos.¹⁵ Estes valores vão ao encontro dos apresentados na tabela 1, se se considerarem apenas os estudos em que o ICI em questão foi utilizado em monoterapia e nos quais a seleção da população de estudo não teve em conta a expressão de PD-L1. Deste modo, a investigação em imunoncologia tem procurado soluções que permitam maximizar o número de doentes que obtêm benefício com estes agentes. Nesse sentido, o conhecimento de biomarcadores preditivos que identifiquem os doentes com maior probabilidade de resposta à terapêutica com ICI permitiria a sua seleção mais eficiente.^{9,26,27} Além disso, a combinação dos ICI com outras terapêuticas pode também otimizar o benefício obtido com os mesmos.¹³

2.1. Biomarcadores preditivos

A identificação de biomarcadores que reconheçam a população na qual os ICI poderão ser mais eficazes é uma ferramenta importante para evitar o atraso do tratamento e o consumo excessivo de recursos médicos.¹³

A expressão de PD-L1 pelas células neoplásicas e pelas células imunes presentes no microambiente tumoral é um dos biomarcadores mais utilizados. Inclusivamente, como referido previamente, um valor de TPS $\geq 1\%$ é requerido em algumas indicações aprovadas pela FDA.^{18,22} Contudo, apesar de alguns ensaios clínicos sugerirem uma melhor resposta quando a expressão de PD-L1 é maior, noutros estudos obtiveram-se respostas em doentes com expressão mínima ou nula.^{16,23,25} Além disso, a expressão tumoral de PD-L1 pode ser dinâmica. Por um lado, temporalmente, pode sofrer variações influenciadas pelas linhas terapêuticas gradualmente utilizadas, pelo que o valor de PD-L1 num dado momento pode diferir bastante do que foi determinado através da biópsia inicial.²⁷ Por outro lado, a expressão de PD-L1 no tumor primário e nos locais metastáticos pode ser díspar, resultando numa suscetibilidade aos ICI distinta entre os diferentes focos de doença.⁹ A estes aspetos, acresce a heterogeneidade relacionada com o teste de imunohistoquímica utilizado na determinação da expressão de PD-L1, atendendo à possível discordância dos valores obtidos com diferentes métodos.^{9,27} Desta forma, a expressão de PD-L1 parece ser insuficiente como fator preditivo exclusivo, pelo que é

necessária a validação de outros biomarcadores. Entre eles, a carga mutacional tumoral (CMT) tem sido relacionada positivamente com a resposta terapêutica aos ICI. Níveis superiores de CMT aumentam a quantidade de neoantígenos, acentuando a imunogenicidade do tumor. Como resultado, verifica-se um maior recrutamento de células imunes ao microambiente tumoral, potenciando a atividade linfocitária contra as células malignas.²⁶ Por este motivo, atendendo à ação mutagênica do fumo do tabaco, doentes com história de tabagismo parecem responder melhor aos ICI comparativamente aos que nunca fumaram.^{6,27} Esta associação da CMT com a resposta terapêutica aos ICI tem também fomentado o interesse em avaliar o valor preditivo das mutações germinativas em genes de reparação de DNA, concretamente os genes MMR (*mismatch repair*), e da instabilidade de microssatélites consequente.^{9,26} Nota ainda para as mutações dos genes EGFR e KRAS que, segundo alguns estudos, se associam a uma maior resposta aos ICI, não só por induzirem uma sobreexpressão da expressão de PD-L1, mas também por contribuírem para o aumento da CMT. Apesar disso, estas são correlações controversas, atendendo a que, em sentido inverso, um estudo metanalítico concluiu que a resposta aos ICI é menor na presença de mutações de EGFR.¹⁴ Refira-se ainda que, além do perfil celular no microambiente tumoral (infiltração de linfócitos CD8⁺), as determinações celulares no sangue periférico também têm sido propostas como potenciais biomarcadores preditivos da resposta aos ICI, nomeadamente a relação neutrófilos/linfócitos.^{15,27} Por fim, a composição da microbiota intestinal, atendendo às suas funções imunomoduladoras, tem também sido postulada como um biomarcador preditivo, embora a relação não seja ainda clara.¹⁵

2.2. Padrões atípicos de resposta

Além dos padrões convencionais de resposta tumoral a uma terapêutica oncológica (resposta completa ou parcial, doença estável e progressão), a imunoterapia pode desencadear outros padrões atípicos, nomeadamente a pseudoprogressão e a hiperprogressão.¹³

A pseudoprogressão caracteriza-se inicialmente por um aparente crescimento das lesões tumorais preexistentes e/ou um suposto surgimento de novas lesões. Estes achados imagiológicos simulam progressão do tumor mas, na verdade, resultam da intensa infiltração linfocitária e do consequente edema inflamatório despoletados pelo ICI no microambiente tumoral. Como tal, após este crescimento inicial, verifica-se, pouco tempo depois, a diminuição das lesões com a continuação da imunoterapia.²⁸

Quanto à hiperprogressão, a sua incidência variou entre 14% e 19% em estudos incluindo doentes com CPNPC que receberam inibidores PD(L)-1.^{29,30} A

hiperprogressão refere-se a um crescimento tumoral muito acelerado resultante não da mera infiltração linfocitária (como na pseudoprogessão), mas de uma verdadeira progressão da doença. Este comportamento hiper-progressivo é definido por pelo menos um dos seguintes critérios: tempo para falha do tratamento inferior a dois meses, aumento da carga tumoral superior a 50% e/ou aumento de pelo menos duas vezes na taxa de crescimento tumoral comparativamente ao período prévio à introdução do ICI. Trata-se, portanto, de uma resposta paradoxal à imunoterapia que provoca uma rápida deterioração clínica e a diminuição da sobrevida.³⁰ Como tal, é essencial conhecer os biomarcadores que identifiquem os doentes com risco acrescido de desenvolver esta resposta. Neste sentido, os biomarcadores preditivos de hiperprogressão mais frequentemente reportados na literatura são a idade superior a 65 anos, as mutações EGFR e as amplificações nos genes MDM2/MDM4 (*mouse double minute*), envolvidos na inativação do gene supressor tumoral p53. Adicionalmente, o fenótipo imunohistoquímico dos linfócitos T CD8⁺ circulantes previamente à introdução do ICI vem sendo também investigado como potencial biomarcador, nomeadamente porque uma baixa frequência de células T efectoras ou de memória e o aumento de linfócitos exaustos se correlacionam com um risco acrescido de hiperprogressão.^{28,29}

O conhecimento e a identificação destas respostas atípicas aos ICI são fundamentais à adoção da conduta clínica mais adequada, permitindo evitar a descontinuação prematura da imunoterapia em casos de pseudoprogessão, bem como o seu prolongamento em situações de hiperprogressão.²⁸

2.3. Terapêuticas de combinação

Comparativamente às estratégias em monoterapia, a utilização combinada da imunoterapia com quimioterapia tem produzido resultados superiores, tal como a tabela 1 constata. De facto, acredita-se que a quimioterapia, ao aumentar a carga mutacional tumoral, reforça a imunogenicidade do tumor, potenciando, desta forma, o mecanismo de ação dos ICI.²⁶ Este sinergismo resultante da associação de ICI com outras terapêuticas tem impulsionado a investigação de várias estratégias de combinação, não só com a quimioterapia, mas também com a radioterapia, a terapêutica dirigida e, inclusivamente, com ICI anti-CTLA-4.¹³ Porém, apesar do aparente benefício na eficácia, a validação das estratégias de combinação deve ser racional. Importa, nesse caso, atender ao seu perfil de segurança, o qual pode ter impacto na já desafiante gestão dos efeitos adversos peculiares produzidos pelos ICI, como adiante se discutirá.¹⁵ De qualquer forma, à semelhança dos biomarcadores preditivos, a contínua exploração destas e de outras soluções permitirá expandir a

resposta obtida com os ICI. Como tal, é expectável que o seu espectro de recomendações no CPNPC se torne cada vez mais amplo, não só em fase metastática, mas também em estadios mais precoces, como estratégia neoadjuvante nos doentes candidatos a cirurgia e/ou como tratamento de consolidação/adjuvante.^{13,15}

2.4. Outras modalidades de imunoterapia

Apesar de os ICI constituírem, de longe, a estratégia imunoterapêutica com aplicação mais estabelecida no tratamento do CPNPC, importa acrescentar uma breve referência a outras modalidades em estudo. Neste contexto, apesar da investigação desenvolvida, estratégias como as vacinas e as terapêuticas celulares não conduziram ainda a um benefício clínico significativo.⁶

O princípio subjacente à utilização de vacinas em oncologia é o de evocar imunidade específica contra antígenos ou células tumorais através da sua administração (ou de um vetor que os codifique) em conjugação com um imunoadjuvante.^{6,7} Até à data, os resultados mais promissores foram obtidos com a vacina CIMAvax-EGF, a qual contém EGF (*epidermal growth factor*) recombinante humano conjugado à proteína P64K (derivada de *Neisseria meningitidis*) e outros imunoadjuvantes. O objetivo é induzir a formação de anticorpos dirigidos ao EGF, impedindo a ligação ao seu recetor (EGFR) e, portanto, a estimulação do crescimento tumoral.^{3,6} CIMAvax-EGF está atualmente aprovada em Cuba, Venezuela e Perú para o tratamento do CPNPC em estadio IIIB ou IV após progressão com a quimioterapia de primeira linha.¹³ Apesar disso, carece ainda de aprovação pela FDA, sendo necessários ensaios clínicos adicionais para confirmar o seu benefício clínico. Estudos recentes de fase I e II têm, inclusivamente, avaliado a combinação de CIMAvax-EGF com nivolumab ou pembrolizumab. Os resultados sugerem que a combinação é segura e apresenta um efeito sinérgico que pode superar o benefício obtido em monoterapia.³¹

Relativamente às terapêuticas celulares, tem sido alvo de investigação a imunoterapia com linfócitos T adotivos. Esta estratégia baseia-se na recolha de linfócitos T presentes no microambiente tumoral (infiltrantes de tumor) ou no sangue periférico do doente de modo a proceder à sua expansão e eventual modificação genética a fim de potenciar a sua especificidade de ação contra as células neoplásicas.³²

IV. EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS INIBIDORES DE *CHECKPOINTS* IMUNOLÓGICOS – A PROBLEMÁTICA DOS EVENTOS ADVERSOS IMUNORRELACIONADOS

1. SEGURANÇA DOS INIBIDORES DE *CHECKPOINTS* IMUNOLÓGICOS E DA QUIMIOTERAPIA – ANÁLISE COMPARATIVA

O recurso a inibidores de *checkpoints* imunológicos na abordagem terapêutica do doente oncológico tem revelado superioridade comparativamente às estratégias convencionais, tanto em termos de eficácia como de segurança. De facto, a decisão terapêutica em oncologia deve considerar não apenas o benefício de resposta obtido, mas também a tolerabilidade do tratamento selecionado. Como tal, o conhecimento do perfil de toxicidade de cada alternativa terapêutica é uma ferramenta essencial na preservação e/ou melhoria da qualidade de vida destes doentes.³³ Neste contexto, a análise comparativa da segurança dos ICI e da quimioterapia tem evidenciado o perfil mais favorável dos agentes imunoterapêuticos. Esta tendência, sugerida pelos dados presentes na tabela 8 (em anexo), é objetivada em dois estudos metanalíticos obtidos a partir da revisão da literatura. Ambas as metanálises reúnem os resultados da segurança obtidos em vários ensaios clínicos randomizados focados na comparação da utilização de ICI anti-PD(L)-1 vs quimioterapia em doentes com CPNPC e/ou melanoma em fase avançada (tabela 2). Tanto um como o outro estudo demonstram que os ICI, comparativamente à quimioterapia, se associam a uma incidência e risco significativamente menores de eventos adversos (diminuição do risco de 18% e de 23% em cada estudo) e, particularmente, de eventos adversos de alto grau (redução do risco de 68% em ambos os estudos). Também as taxas de descontinuação da terapêutica (risco reduzido em 56%) e de mortalidade por eventos adversos (diminuição do risco de eventos adversos fatais de 58% e de 55% numa e noutra metanálise) são inferiores com a utilização de ICI. Avaliando detalhadamente o espectro dos eventos adversos reportados com cada modalidade terapêutica, conclui-se que a maior segurança e tolerabilidade da imunoterapia decorre sobretudo da significativa diminuição da incidência de citopenias hematológicas (anemia, neutropenia e trombocitopenia) e de sintomas classicamente associados à quimioterapia, nomeadamente fadiga, anorexia, náusea, obstipação, diarreia ou neuropatia sensitiva periférica. No entanto, em sentido inverso, os ICI estão associados a um risco significativamente maior de um conjunto particular de efeitos secundários, os eventos adversos imunorrelacionados (EAir).^{33,34}

Em suma, apesar de melhor tolerados e de diminuir a incidência dos efeitos colaterais clássicos da quimioterapia, os ICI apresentam-se com um perfil de toxicidade específico. Neste contexto, os clínicos devem familiarizar-se com o espectro dos EAir a fim de acautelá-los no momento da decisão terapêutica e prevenir o seu possível impacto negativo na qualidade de vida e sobrevida do doente oncológico.³⁵

Tabela 2. Análise comparativa da segurança dos inibidores de *checkpoints* imunológicos e da quimioterapia

METANÁLISE	Nishijima, T. <i>et al.</i> , 2017 – 7 ECR comparando a utilização de um inibidor PD(L)-1 com a QT em doentes com CPNPC ou melanoma avançado ³³			Luo, W. <i>et al.</i> , 2018 – 8 ECR comparando a utilização de um inibidor PD(L)-1 com a QT em doentes com CPNPC avançado ³⁴		
	ICI	QT	RR	ICI	QT	RR
EART (%)	67,6	82,9	0,82	66,20	86,08	0,77
EART alto grau (G3-4) (%)	11,4	35,7	0,32	14,26	43,53	0,32
Descontinuação por EA (%)	4,5	11,1	0,44	5,94	13,92	0,44
Mortalidade por EA (G5) (%)	0,6	1,4	0,42	0,48	1,12	0,45

EA, Eventos Adversos; EART, Eventos Adversos Relacionados com o Tratamento; ECR, Ensaios Clínicos Randomizados; ICI, Inibidores de *Checkpoints* Imunológicos; QT, Quimioterapia; RR, Risco Relativo.

2. EVENTOS ADVERSOS IMUNORRELACIONADOS (EAir)

2.1. Conceito e espectro clínico

Como descrito previamente, os *checkpoints* imunológicos constituem vias inibitórias que impedem a ativação e proliferação descontroladas de linfócitos T. Estes mecanismos têm um papel fisiológico na modulação da resposta imunitária, o que é essencial para manter a tolerância e evitar reações de autoimunidade nos tecidos normais.^{10,12} Deste modo, o bloqueio dos *checkpoints* imunológicos por parte dos ICI pode, paralelamente ao pretendido aumento da resposta antitumoral, conduzir a uma desregulação e hiperatividade imunitária com um impacto indesejável nos tecidos sãos. É neste contexto que surgem os eventos adversos imunorrelacionados (EAir).³⁶ De facto, o bloqueio dos mecanismos inibitórios das células T pode permitir que linfócitos autorreativos, habitualmente suprimidos por esses processos, exerçam a sua atividade, condicionando fenómenos de autoimunidade.³⁷ Do ponto de vista

fisiopatológico, tanto a imunidade celular como humoral, reforçadas pela libertação de citocinas inflamatórias, parecem contribuir para o desenvolvimento dos EAir. A imunidade celular decorre da ação de linfócitos T CD8⁺ autorreativos que, uma vez desinibidos pelos ICI, exercem citotoxicidade direta nos tecidos alvo. Já a imunidade humoral é potenciada de duas formas. Por um lado, células T CD4⁺ autorreativas passam a estimular linfócitos B produtores de anticorpos dirigidos aos antígenos *self*. Por outro lado, a destruição tecidual mediada pelos linfócitos citotóxicos provoca a libertação de conteúdo intracelular, o qual estimula o sistema imunitário a produzir anticorpos específicos.³⁸ Todos estes processos promovem, desta forma, uma reposta imunitária que mimetiza um quadro de autoimunidade e que pode atingir múltiplos órgãos e tecidos.^{35,36,38}

Segundo um estudo metanalítico, no caso do CPNPC, a incidência global de EAir com a utilização de inibidores PD(L)-1 em monoterapia ronda os 22% (4% de EAir de alto grau e 0,34% de casos fatais).³⁹ Estes valores são inferiores aos reportados em estudos que reúnem várias neoplasias, o que provavelmente decorre da maior toxicidade dos inibidores CTLA-4, utilizados noutras doenças malignas.^{40,41} O momento da instalação dos EAir é muito variável, podendo desenvolver-se durante as primeiras semanas até meses após o início da imunoterapia. Mais raramente, os eventos podem surgir meses a anos após a descontinuação do tratamento.^{38,42} Relativamente ao CPNPC, o início dos EAir ocorre, em média, dez semanas após a primeira dose do ICI. No entanto, este espaço temporal é muito incerto e depende do sistema orgânico envolvido.^{35,39}

Como referido anteriormente, os EAir podem envolver vários órgãos e tecidos. Geralmente, é afetado apenas um sistema num dado momento (EAir único), sendo mais raro o atingimento simultâneo de mais do que um tecido (EAir múltiplos). Os locais de envolvimento preferencial variam com o tipo de neoplasia e com o ICI utilizado.⁴⁰ De qualquer forma, globalmente, os eventos mais frequentes ocorrem a nível endócrino, dermatológico, pulmonar, gastrointestinal e hepático, sendo que, no caso dos inibidores PD(L)-1 no CPNPC, a incidência de EAir atingindo os sistemas referidos ronda os 7%, 5%, 4%, 4% e 1%, respetivamente.³⁹ Relativamente ao envolvimento endócrino, a disfunção tiroideia é a mais comum, desencadeando quadros de hipotireoidismo precedidos por uma fase transitória de hipertireoidismo/tireotoxicose. Apesar de menos frequentes, estão também documentados casos de hipofisite (sobretudo com os inibidores CTLA-4), de insuficiência suprarrenal primária e de diabetes mellitus autoimune (por vezes apresentando-se com cetoacidose diabética).^{35,37} A nível cutâneo, as manifestações mais descritas são *rash* e prurido, sendo também reportados, sobretudo no melanoma,

eventos de psoríase e de vitiligo.³⁸ A toxicidade pulmonar é dominada pela pneumonite que, tal como outros quadros pneumológicos mais raros, será alvo de abordagem detalhada adiante.³⁹ O evento gastrointestinal mais frequente é a colite, a qual se manifesta sobretudo com dor abdominal, diarreia aquosa e hematoquécia, podendo complicar-se com obstrução ou perfuração intestinal nos casos severos.^{10,36} Por fim, a hepatite imunorrelacionada é frequentemente assintomática (sugerida pela elevação plasmática das transaminases), sendo menos comum a apresentação com fadiga, náusea e icterícia.³⁶ Contudo, o espectro clínico dos eventos adversos imunorrelacionados é muito amplo, pelo que, embora raramente (incidência <1%), vários outros órgãos e sistemas podem ser atingidos. Neste contexto, os eventos renais (lesão renal aguda condicionada por nefrite intersticial ou glomerulonefrite), cardiovasculares (miocardite, pericardite, arritmias, cardiomiopatia e vasculite) e neurológicos (desde situações de neuropatia periférica, mielopatia e encefalite a casos de síndrome de Guillain-Barré e de miastenia *gravis*) podem ter um impacto clínico significativo.^{36,37} Além disso, encontram-se também reportados na literatura casos de envolvimento hematológico (anemia hemolítica, trombocitopenia imune e aplasia medular), ocular (uveíte, conjuntivite, esclerite e retinite), oral (mucosite e síndrome *sicca*) e reumatológico (artrite e dermatomiosite).^{10,35}

2.2. Relação dos EAir com a eficácia da imunoterapia

O desenvolvimento de EAir constitui uma evidência de que a utilização de ICI despoletou uma intensa ativação do sistema imunitário do doente. Como tal, especula-se que essa estimulação imunitária possa refletir a maior amplitude da resposta antitumoral obtida, correlacionando-se com a eficácia da imunoterapia. De facto, esta hipótese tem sido avaliada por diversos estudos. Apesar de alguns a contrariarem⁴³, muitos deles efetivamente sugerem que a taxa de resposta e os índices de sobrevivência (SG e SLP) nos doentes que desenvolvem EAir são significativamente superiores aos dos que não sofrem estes efeitos secundários.⁴⁴⁻⁴⁶ A associação parece ser ainda mais significativa quando ocorrem ≥ 2 eventos do que apenas um.⁴⁵ Apesar de tudo, a correlação é válida sobretudo para os EAir de início precoce (2 a 6 semanas após a introdução do ICI), os quais constituem preditores da eficácia da imunoterapia mais fortes do que os EAir identificados após as 6 semanas.⁴⁶ Além disso, esta correlação dos EAir com o benefício clínico depende do tecido envolvido e do tipo de neoplasia. Por exemplo, um estudo retrospectivo incluindo 195 doentes com CPNPC, dos quais 85 desenvolveram EAir, concluiu que apesar de os EAir pulmonares, gastrointestinais e endócrinos predizerem a maior eficácia da

imunoterapia, a associação já não se aplica aos eventos dermatológicos nem hepatobiliares.^{38,45} O mecanismo preciso da correlação entre a ocorrência de EAir e a eficácia do ICI não está totalmente esclarecido, mas é possível que os tecidos são, alvos dos EAir, expressem determinados antígenos idênticos aos presentes nas células tumorais. Este mimetismo molecular justifica assim que a resposta imunitária exercida sobre o tecido saudável seja acompanhada pelo aumento concomitante da imunidade antitumoral.^{45,46}

2.3. Fatores de risco

O conhecimento dos fatores predisponentes para o desenvolvimento de EAir é importante na estratificação do risco dos doentes, permitindo uma monitorização e abordagem mais efetiva destes efeitos secundários.⁴⁷

Atendendo à natureza autoimune dos EAir, a avaliação do risco nos doentes com antecedentes de autoimunidade tem sido alvo de intensa investigação. Apesar de os doentes referidos serem habitualmente excluídos dos ensaios clínicos com inibidores de *checkpoints* imunológicos, constituem uma população abundante e, inclusivamente, com risco aumentado de desenvolver neoplasias (como o CPNPC) passíveis de tratamento com ICI. De facto, 14-25% dos doentes com CPNPC têm uma doença autoimune, o que reforça a importância desta exploração.⁴⁸ Neste âmbito, vários estudos têm demonstrado que a terapêutica com ICI em doentes com patologia autoimune preexistente se associa a um risco significativamente aumentado de EAir e de exacerbações da doença de base. As exacerbações são mais frequentes nos casos em que a doença se encontra em fase clinicamente ativa e tendem a ser moderadas (controláveis sem necessidade de imunossupressão adicional). Quanto aos EAir, apesar do maior risco relativamente a doentes sem patologia autoimune, a maioria trata-se de situações de baixo grau, não se identificando diferenças significativas entre os dois grupos na incidência de EAir de grau 3-4 nem na taxa de descontinuação por toxicidade.^{48,49} Deste modo, apesar da necessidade de uma monitorização apertada da sua tolerabilidade, a utilização de ICI em doentes com patologia autoimune revela-se, de uma forma geral, segura, produzindo eventos adversos habitualmente de fácil controlo.⁵⁰ Os portadores de infeções crónicas (como hepatite B ou C e HIV) são outro grupo de doentes frequentemente excluídos dos ensaios clínicos com ICI. Apesar disso, a terapêutica aparenta ser segura nestes casos.³⁸

Relativamente às características demográficas, a incidência de EAir parece ser superior no sexo feminino, o que se coaduna com a maior incidência de doenças autoimunes na mulher (provavelmente decorrente do efeito estimulatório dos

estrogénios sobre a resposta imunitária).^{47,49} Quanto à idade, apesar de as diferenças não serem estatisticamente significativas, alguns estudos sugerem que, assumindo um valor de corte de 70-75 anos, os EAir são mais frequentes no grupo mais jovem.^{46,49,51} Esta tendência evidencia que os ICI induzem uma resposta imune mais vigorosa nos doentes mais novos refletindo, desta forma, o fenómeno de imunossenescência, caracterizado por um decréscimo na resposta imunitária com a idade.^{35,46} Além disso, um performance status de 0-1 está significativamente relacionado com uma maior incidência de EAir.⁴⁹

Por outro lado, a dose de ICI utilizada não influencia o desenvolvimento de EAir, o que é corroborado pelo estudo KEYNOTE-010, no qual a incidência de EAir foi semelhante com doses de pembrolizumab de 2 mg/kg (20%) ou 10 mg/kg (19%) (tabela 8, em anexo).^{18,40} Apesar disso, e embora as recomendações atuais não sugiram ajustes da dose do ICI com base na função renal ou hepática mas apenas adaptações ao peso, os doentes com insuficiência renal (estadio ≥ 3) têm um risco mais elevado de desenvolver EAir, de acordo com alguns estudos.⁴⁷

No que concerne às características tumorais, não há diferenças estatisticamente significativas na incidência de EAir entre os diferentes tipos histológicos, graus de estadiamento (IIIB ou IV) ou perfis genéticos (presença ou ausência de mutações EGFR ou rearranjos ALK).^{35,46} De igual forma, a expressão tumoral de PD-L1 também não difere entre os doentes que desenvolvem ou não EAir, o que vai ao encontro dos resultados da segurança dos estudos KEYNOTYE-010 e KEYNOTE-024 (tabela 8, em anexo), nos quais se obtiveram incidências de EAir semelhantes, apesar de o *cutoff* de inclusão do PD-L1 ser diferente ($\geq 1\%$ e $\geq 50\%$, respetivamente).^{18,19} A ocorrência de EAir também não se relaciona com a linha terapêutica em que a imunoterapia é introduzida (incidências semelhantes independentemente das terapêuticas oncológicas prévias).⁴⁶

2.4. Princípios gerais do tratamento

Com a crescente utilização dos inibidores de *checkpoints* imunológicos na prática clínica, as *guidelines* de abordagem dos eventos adversos imunorrelacionados vêm sendo progressivamente estabelecidas. Segundo as recomendações da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), a abordagem dos EAir adequa-se à sua severidade, de acordo com a gradação CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) – tabela 9, em anexo.^{12,37,52,53} Apesar de a maioria dos EAir ser de baixo grau, os casos de alto grau (severos e/ou passíveis de acarretar risco de vida), podem atingir uma incidência de

10%. Como tal, a estratificação da gravidade dos eventos é essencial para selecionar a conduta clínica mais efetiva, a qual frequentemente exige colaboração multidisciplinar.³⁸

A abordagem dos EAir visa contrariar a resposta imunitária exagerada, resultante da ação dos ICI, exercida contra os tecidos lesados. Como tal, os pilares do tratamento são a interrupção da imunoterapia (temporária ou permanente) e o recurso a imunossuppressores.³⁸ Com as estratégias referidas, a maior parte dos EAir são resolúveis e a função afetada é recuperada. Porém, os eventos a nível endócrino são frequentemente irreversíveis, requerendo suplementação hormonal crónica.³⁶ Nos EAir de grau 1, a abordagem habitualmente resume-se à monitorização da evolução clínica, analítica ou imagiológica do doente. Quando apropriado, recomendam-se estratégias de suporte (por exemplo, a reposição do equilíbrio hidroeletrólítico nos eventos renais e gastrointestinais) e/ou de tratamento sintomático (como o recurso a loperamida nas situações de colite e a anti-histamínicos na toxicidade dermatológica). Desta forma, os eventos de grau 1 não requerem, geralmente, interrupção da imunoterapia nem imunossupressão. No entanto, a indicação é variável de acordo com o tecido envolvido (por exemplo, na pneumonite de grau 1 está indicada a suspensão temporária do ICI). Nos casos de grau 2, há indicação para a interrupção temporária da imunoterapia, exceção feita ao envolvimento dermatológico, em que o ICI pode ser mantido. Adicionalmente, deve ser iniciada corticoterapia de baixa dose, geralmente 0,5-1 mg/kg/dia de prednisolona por via oral (doses superiores na pneumonite). Após a melhoria da severidade do EAir para grau 0-1, a dose de corticóide deve ser gradualmente reduzida ao longo de pelo menos 4-6 semanas, sendo que o ICI pode ser reintroduzido quando a mesma for ≤ 10 mg/dia. Relativamente às situações de alto grau, há indicação para hospitalização. O tratamento com ICI deve ser descontinuado permanentemente nos eventos de grau 4, enquanto nos de grau 3 a decisão pela suspensão temporária ou contínua depende do órgão envolvido, da recorrência da toxicidade e da relação benefício/risco para o doente. Tanto o grau 3 como 4 exigem corticoterapia em doses elevadas, nomeadamente 1-2 mg/kg/dia de (metil)prednisolona por via endovenosa (2-4 mg/kg/dia na pneumonite). Após a melhoria do quadro clínico para grau ≤ 2 , deve alterar-se a formulação para prednisolona oral e proceder à diminuição gradual da sua dose ao longo de 4-6 semanas. Por outro lado, na ausência de resposta ao fim de 48-72h de corticoterapia, sugere-se o recurso a outros fármacos imunossuppressores, como infliximab (anti-TNF α), micofenolato de mofetil, ciclofosfamida, tocilizumab (antagonista do recetor da IL-6), entre outros.^{52,53} Os princípios gerais de abordagem dos EAir encontram-se sintetizados na tabela 3.

A possibilidade de os doentes serem submetidos a períodos prolongados de imunossupressão levanta algumas cautelas. Por um lado, quando a duração da mesma supera as quatro semanas deve ser considerada a profilaxia de infeções oportunistas, nomeadamente da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.^{12,38,52} Além disso, como descrito anteriormente, a diminuição da dose de corticóide deve ser gradual e não abrupta. De facto, a redução ao longo de, pelo menos, 4-6 semanas é essencial para evitar não só a supressão do eixo suprarrenal, mas também a recorrência do EAir.^{37,38} Outra questão importante prende-se com o eventual impacto do tratamento imunossupressor sobre a eficácia antitumoral da imunoterapia. Contudo, vários estudos demonstram que a resposta à imunoterapia é idêntica entre os doentes que receberam ou não imunossupressão na resolução dos seus EAir.^{36,38,47}

A restituição da imunoterapia após a sua interrupção é também motivo de alguma controvérsia. Em caso de suspensão temporária do ICI, a sua reintrodução deve ser adiada até haver melhoria do quadro clínico para grau 0-1 e a dose de corticóide ter sido reduzida para ≤ 10 mg/dia.⁵² Um estudo retrospectivo avaliou a segurança desta restituição em 38 doentes que haviam interrompido temporariamente a imunoterapia após desenvolverem EAir. Dos casos referidos, 18 (48%) não sofreram nova toxicidade, enquanto 10 (26%) apresentaram recorrência do EAir inicial e outros 10 (26%) desenvolveram um EAir distinto. O estudo concluiu que o desenvolvimento de EAir (recorrente ou novo) após a reintrodução do ICI é mais comum nos casos em que o EAir inicial teve início precoce e requereu hospitalização.^{12,54} Os resultados descritos evidenciam, portanto, que cerca de metade dos doentes que interrompem temporariamente a imunoterapia voltam a experienciar EAir após a sua restituição. Este dado justifica que se questione se o benefício da reintrodução do ICI após a sua suspensão supera estes riscos. De facto, o mesmo estudo concluiu que, nos doentes que haviam obtido resposta parcial ou completa à imunoterapia antes da sua interrupção, os benefícios de sobrevida foram semelhantes entre os que reiniciaram o tratamento e os que o descontinuaram permanentemente. Como tal, a restituição da imunoterapia parece apenas justificar-se nos doentes que não haviam obtido qualquer resposta previamente ao EAir.⁵⁴

Tabela 3. Normas gerais de abordagem dos eventos adversos imunorrelacionados.
Adaptado de Remon, J. *et al.*, 2017.³⁵

Grau CTCAE	Regime de tratamento	Corticoterapia	Imunossupressão adicional	ICI
1	Ambulatório	Não recomendada	Não recomendada	Manutenção
2	Ambulatório	Tópica (eventos cutâneos) ou oral (0,5-1 mg/kg/dia)	Não recomendada	Suspensão temporária
3	Hospitalização	Prednisolona VO (eventos cutâneos) ou (Metil)prednisolona EV - 1-2 mg/kg/dia	Se ausência de melhoria após 2-3 dias de corticoterapia	Suspensão temporária ou descontinuação permanente
4	Hospitalização (considerar UCI)	(Metil)prednisolona EV - 1-2 mg/kg/dia	Se ausência de melhoria após 2-3 dias de corticoterapia	Descontinuação permanente

EV, Endovenoso; UCI, Unidade de Cuidados Intensivos; VO, Via Oral.

V. EFEITOS PULMONARES ADVERSOS DA IMUNOTERAPIA

1. PNEUMONITE

Como discutido previamente, a desregulação imunitária resultante do bloqueio dos *checkpoints* imunológicos pelos ICI pode condicionar um impacto indesejável sobre diversos tecidos, entre os quais o pulmão. De facto, a hiperatividade das células T ao nível do interstício pulmonar pode conduzir a um processo inflamatório focal ou difuso, por vezes severo e fatal - pneumonite imunorrelacionada.⁵⁵

1.1. Incidência

De acordo com os resultados de vários estudos metanalíticos, a incidência global de pneumonite com a utilização de inibidores PD(L)-1 em monoterapia no cancro do pulmão varia entre 3 e 5%, sendo que os casos de grau ≥ 3 podem atingir os 2%.^{34,39,56} Quando extremamente severa, a toxicidade pulmonar pode ser fatal (grau 5). Apesar de raros (<0,3%), os casos fatais de pneumonite constituem uma das principais causas de morte dos doentes que recebem tratamento com ICI. Neste contexto, numa das metanálises referidas, concluiu-se que a pneumonite foi responsável por 79% das mortes resultantes de eventos adversos imunorrelacionados.³⁹ Estes valores de incidência clarificam que o risco de pneumonite, incluindo de alto grau, é significativamente superior com a imunoterapia do que com os agentes quimioterapêuticos convencionais (risco relativo de três a quatro, segundo vários estudos).^{33,34,56,57}

A incidência de pneumonite associada aos inibidores de *checkpoints* imunológicos não é uniforme, na medida em que o risco varia com o tipo específico de ICI e com o esquema terapêutico em que é utilizado (monoterapia ou combinação). Comparativamente aos inibidores PD(L)-1, a toxicidade pulmonar dos agentes anti-CTLA-4 (não aprovados para o cancro do pulmão) é muito menos comum, sendo reportada uma incidência de 1-1,5% (<0,5% de casos de alto grau).⁵⁸ Ainda assim, a utilização de inibidores CTLA-4 em combinação com agentes anti-PD(L)-1 evidencia sérios riscos de segurança. Efetivamente, em diversos ensaios clínicos, a combinação das duas classes de ICI não só multiplicou em duas a três vezes o risco de pneumonite apresentado em monoterapia, como também antecipou o desenvolvimento da mesma em algumas semanas ou até meses.⁵⁷⁻⁵⁹ Adicionalmente, dentro da classe dos inibidores PD(L)-1 também existem diferenças de segurança. Segundo uma revisão sistemática que comparou o perfil de toxicidade dos agentes anti-PD-1 e anti-PD-L1 no CPNPC, a incidência de EAir foi de 16% e 11%,

respetivamente. Esta tendência observou-se também na pneumonite, cuja incidência com os inibidores PD-1 (4%) foi duas vezes superior à verificada com os anti-PD-L1 (2%).⁶⁰ Estes dados são corroborados por uma outra metanálise, na qual também se obteve uma incidência de pneumonite significativamente superior com os agentes anti-PD-1 comparativamente aos anti-PD-L1 (grau 1-4: 3,6% vs 1,3%; grau ≥ 3 : 1,1% vs 0,4%).⁶¹ A explicação para esta discrepância entre os dois tipos de agentes está relacionada com os respetivos mecanismos de ação. Por um lado, os inibidores do PD-L1 inibem a sua ligação ao PD-1, mas não impedem a interação entre este e o ligando PD-L2. Pelo contrário, os fármacos anti-PD-1 bloqueiam a sua interação com ambos os ligandos PD-L1 e PD-L2. Daqui se depreende que, ao contrário do bloqueio de PD-L1, a inibição do PD-1 aumenta a disponibilidade de PD-L2 passível de se associar a outros alvos, nomeadamente a RGMb (*repulsive guidance molecule b*), uma molécula expressa no tecido pulmonar por macrófagos intersticiais e por células epiteliais alveolares. A interação entre RGMb e PD-L2 induz a expansão clonal de células T residentes no pulmão, desencadeando a pneumonite.^{61,62} Noutro plano, no que respeita à comparação da toxicidade dos dois agentes anti-PD-1, pembrolizumab e nivolumab, apesar de o primeiro se associar a uma maior ocorrência de eventos adversos de grau ≥ 3 , não se identificaram diferenças estatisticamente significativas na incidência de pneumonite com os dois fármacos.^{63,64}

Por fim, a incidência e a severidade da pneumonite imunorrelacionada variam também com o tipo de tumor que é alvo do tratamento. Neste sentido, comparativamente a outras neoplasias, o risco de pneumonite (incluindo as situações de alto grau) é significativamente superior no cancro do pulmão. De facto, a carga tumoral local, a história tabágica frequente e as eventuais condições pneumológicas subjacentes (como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou fibrose pulmonar) nos doentes com cancro do pulmão justificam uma menor tolerância do tecido pulmonar a agressores exógenos, contribuindo para uma maior gravidade e mortalidade dos casos de pneumonite.^{65,66} Dentro da neoplasia pulmonar, alguns estudos sugerem ainda que o risco de pneumonite é mais acentuado em casos de carcinoma epidermóide do que adenocarcinoma, o que provavelmente decorre da maior associação do primeiro com o tabagismo.⁶⁷ Curiosamente, à semelhança do cancro do pulmão, a incidência de pneumonite imunorrelacionada em doentes com carcinoma de células renais também é significativamente superior do que noutros tipos tumorais.⁶⁶

1.2. Fatores de risco

A identificação dos fatores predisponentes para o desenvolvimento de pneumonite associada aos ICI permitirá a sua consideração na tomada de decisões clínicas que protejam os doentes em maior risco.⁵⁵

Embora alguns estudos não tenham encontrado qualquer associação da incidência de pneumonite imunorrelacionada com o género nem com o tabagismo, vários outros concluíram que o risco é superior no sexo masculino, bem como em doentes com hábitos tabágicos prévios ou atuais.^{55,68,69} Adicionalmente, patologias pneumológicas que contribuem para a deterioração da função pulmonar basal parecem aumentar o risco de pneumonite associada aos ICI. Neste contexto, um estudo concluiu que a pneumonite provocada pelo pembrolizumab ocorreu mais frequentemente em doentes com história de DPOC e/ou asma do que naqueles sem antecedentes de patologia respiratória (5,4% vs 3,1%).⁷⁰ Neste âmbito, alguns autores têm procurado investigar a segurança da imunoterapia em doentes com doença pulmonar intersticial de base, os quais apresentam um risco significativo de pneumonite com os agentes quimioterapêuticos e, como tal, são habitualmente excluídos dos ensaios clínicos com ICI.^{71,72} Um estudo retrospectivo recente analisou a eventual associação entre a fibrose pulmonar e o desenvolvimento de pneumonite em doentes com CPNPC que receberam tratamento com nivolumab ou pembrolizumab. Para esse efeito, foi determinado o *score* de fibrose pulmonar (0-5) através de TC torácica realizada antes do início do tratamento. No grupo de doentes com *score* ≥ 1 , verificou-se uma incidência de pneumonite de 35,1%, um valor muito superior ao observado nos doentes com *score* de zero (5,8%).⁷¹ Em contraponto, noutros artigos, um relativo a seis doentes com pneumonia intersticial idiopática (não especificada) e outro apresentando os casos de três doentes com fibrose pulmonar idiopática ligeira a moderada, não ocorreram situações de toxicidade pulmonar nem agravamento/exacerbação da doença intersticial de base ao longo do tratamento com o ICI.^{72,73}

Noutro plano, o desenvolvimento de toxicidade pulmonar é independente da dose de ICI administrada. Neste âmbito, não se identificaram diferenças estatisticamente significativas na incidência de pneumonite, incluindo de alto grau, entre diferentes doses farmacológicas utilizadas.⁶⁷

Atendendo a que o recurso ao tratamento com inibidores de *checkpoints* imunológicos no cancro do pulmão frequentemente se sucede após a utilização de outras modalidades terapêuticas com potencial pneumotóxico, é importante perceber de que forma essas estratégias (prévias ou em combinação com a imunoterapia) influenciam o risco de pneumonite imunorrelacionada. Em primeiro lugar, a

radioterapia torácica e a imunoterapia podem lesar o tecido pulmonar de forma sinérgica. Efetivamente, os ICI, à semelhança de outros agentes sistêmicos, podem desencadear o desenvolvimento de pneumonite localizada a áreas anteriormente irradiadas, um fenómeno designado por *radiation recall pneumonitis*.⁷⁴ De facto, alguns estudos sugerem que o risco de pneumonite com a imunoterapia é superior nos doentes previamente expostos a irradiação torácica.^{74,75} Um deles acrescenta ainda que esse risco se observa sobretudo quando a radioterapia é utilizada com intuito curativo (em comparação com a abordagem paliativa).⁷⁵ Apesar disso, as conclusões das diversas publicações não são consensuais, como exemplificam os ensaios KEYNOTE-001 e PACIFIC, nos quais, apesar do risco aumentado de pneumonite de baixo grau nos doentes previamente submetidos a radioterapia, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas na incidência de casos de grau ≥ 3 .^{25,76} No que respeita à quimioterapia, a sua utilização concomitante com os ICI não interfere negativamente na ocorrência de EAir, como se constata, em anexo, na tabela 8. Adicionalmente, duas metanálises exploraram a diferença na incidência de pneumonite imunorrelacionada de acordo com a realização ou não de quimioterapia em linhas terapêuticas prévias. Curiosamente, ambas concluíram que o risco global de pneumonite é significativamente superior quando os inibidores PD(L)-1 são utilizados em primeira linha (QT *naive*), sendo menor nos doentes que receberam quimioterapia em linhas anteriores. Esta tendência, ainda assim, não se verifica nos casos de alto grau, nos quais as diferenças não atingiram significância estatística.^{61,77} Por fim, relativamente aos inibidores de tirosina-cinase, um estudo constatou uma incidência de pneumonite de 25,7% em doentes que receberam tratamento combinado com nivolumab e um inibidor EGFR, superando os 6,4% verificados com o ICI em monoterapia. Esta tendência é detalhada por uma outra publicação, a qual concluiu que a combinação dos agentes anti-PD(L)-1 com osimertinib (um inibidor EGFR de terceira geração) aumenta significativamente o risco de pneumonite observado em monoterapia, o mesmo já não sucedendo na combinação com ITC de primeira ou segunda geração.^{78,79}

1.3. Apresentação clínica e imagiológica

Como é habitual nos eventos adversos imunorrelacionados, o desenvolvimento de pneumonite pode ocorrer num período variável, desde semanas a meses após o início da imunoterapia até, mais raramente, após o término da mesma. Na maioria dos estudos, o tempo médio para o estabelecimento de pneumonite varia entre 2 e 5 meses após o começo do tratamento.⁸⁰ O tipo de neoplasia e a modalidade terapêutica utilizada parecem influenciar o momento de instalação da toxicidade,

atendendo a que os casos tendem a ocorrer mais precocemente em doentes com cancro do pulmão, bem como naqueles sob terapêutica de combinação comparativamente à monoterapia.^{55,81}

A apresentação clínica da pneumonite pode assumir diferentes graus de gravidade, como se descreve na tabela 4. As manifestações são inespecíficas, incluindo tosse não produtiva, dispneia e, mais raramente, febre e toracalgia. Nos casos mais severos, pode desenvolver-se hipoxia, a qual pode progredir para falência respiratória e conduzir à morte.^{82,83} Como referido, a tosse habitualmente é seca, pelo que, quando produtiva, deve levantar a suspeita de um quadro infeccioso.⁸² Por outro lado, apesar de a hemoptise ser incomum, pode ocorrer no contexto de hemorragia alveolar que, embora raramente, já foi reportada com o pembrolizumab.⁷⁰ Ao exame físico, frequentemente identificam-se ferveores crepitantes na auscultação pulmonar.⁸

Perante um doente em tratamento com inibidores de *checkpoints* imunológicos que inicia sintomatologia respiratória de novo, deve ser solicitado estudo imagiológico do tórax. Neste sentido, deve ser privilegiada a TC torácica, atendendo à baixa sensibilidade da radiografia, a qual falha na identificação de cerca de 25% dos casos de pneumonite.⁸³ A importância de reconhecer os achados imagiológicos sugestivos de pneumonite imunorrelacionada acresce ainda pelo facto de aproximadamente um terço dos doentes serem assintomáticos, pelo que nesses casos a suspeita diagnóstica é fornecida unicamente pelos exames complementares (grau 1 da graduação CTCAE).⁸⁴ À semelhança da apresentação clínica, as características radiológicas da pneumonite imunorrelacionada são inespecíficas, compreendendo um largo espectro de alterações não patognomónicas.⁸⁵ De uma forma geral, os achados imagiológicos mais frequentemente identificados incluem opacidades em vidro despolido (áreas de densidade aumentada com preservação das marcas broncovasculares), consolidações e opacidades reticulares (linhas intralobulares e espessamento dos septos interlobulares).^{55,86} As alterações referidas, habitualmente predominando nos lobos inferiores, são geralmente multifocais. No entanto, apesar de raros, foram também reportados alguns casos de pneumonite imunorrelacionada caracterizados por um infiltrado radiológico focal.^{55,87} De forma a facilitar e estandardizar a descrição das alterações encontradas, vários autores têm procurado caracterizá-las segundo padrões de acordo com a classificação das pneumonias intersticiais da *American Thoracic Society* (ATS) / *European Respiratory Society* (ERS). Nesse sentido, por ordem decrescente de frequência, os padrões radiológicos habitualmente reportados correspondem aos da pneumonia organizativa criptogénica (POC), pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonite de hipersensibilidade (PH) e pneumonia intersticial aguda (PIA) / síndrome de dificuldade respiratória aguda

(SDRA).^{85,88} Os padrões referidos parecem correlacionar-se com a severidade clínica da pneumonite. Por um lado, os casos com padrão PIA/SDRA correspondem às situações mais severas (grau ≥ 3), apresentando frequentemente um curso clínico fulminante com rápido compromisso respiratório que conduz à necessidade de cuidados intensivos, nomeadamente intubação. Por outro lado, os padrões de POC (mais frequentemente de grau 2) e, principalmente, de PINE e PH (habitualmente de grau 1) associam-se a um curso clínico ligeiro a moderado.^{83,88,89} As principais características imagiológicas de cada um dos padrões referidos encontram-se sumariadas na tabela 5.

Tabela 4. Gradação clínica e imagiológica da pneumonite. Adaptado de Naidoo, J. *et al.*, 2017.⁹⁰

Gradação	Clínica (grau CTCAE)	Imagiológica
Ligeira	<u>Grau 1</u> Assintomática (apenas com alterações imagiológicas). Sem indicação para intervenção.	Confinada a um lobo <u>ou</u> a <25% do parênquima pulmonar
Moderada	<u>Grau 2</u> Sintomas respiratórios moderados, limitando as AIVD. Indicação para intervenção médica não invasiva.	Envolve mais do que um lobo <u>ou</u> 25-50% do parênquima pulmonar
Severa	<u>Grau 3</u> Severa/Grave. Incapacitante, limitando as AVD de autocuidado. Requer oxigenoterapia.	Envolve todos os lobos <u>ou</u> >50% do parênquima pulmonar
	<u>Grau 4</u> Muito grave. Compromisso respiratório com risco de vida. Necessidade de intervenção urgente, como traqueotomia ou intubação.	
	<u>Grau 5</u> Morte.	

AIVD, Atividades Instrumentais da Vida Diária; AVD, Atividades da Vida Diária; CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Tabela 5. Padrões imagiológicos da pneumonite imunorrelacionada. Adaptado de Akella, P. *et al.*, 2018.⁸⁶ e de Jain, A. *et al.*, 2018.⁵⁸

Padrão	Características imagiológicas
Pneumonia organizativa criptogénica (POC)	- Opacidades em vidro despolido ou consolidativas com broncograma aéreo - Distribuição multifocal com predomínio periférico/subpleural
Pneumonia intersticial não específica (PINE)	- Opacidades reticulares e em vidro despolido - Predomínio periférico e nos lobos inferiores (basal)
Pneumonite de hipersensibilidade (PH)	- Opacidades em vidro despolido e nódulos centrilobulares - Aprisionamento aéreo com padrão de atenuação em mosaico
Pneumonia intersticial aguda (PIA) / Síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA)	- Opacidades em vidro despolido e consolidações difusas e bilaterais - Perda de volume

1.4. Diagnóstico e hipóteses diferenciais

Tal como referido anteriormente, a instalação de manifestações respiratórias de novo num doente a receber tratamento com ICI é indicação para a avaliação imagiológica do tórax, preferencialmente com TC.⁸³ De facto, a presença da sintomatologia respiratória e/ou dos achados radiológicos previamente descritos numa relação temporal com a utilização de ICI levanta a suspeita de pneumonite imunorrelacionada. Porém, não obstante o seu carácter de presunção, a pneumonite induzida pelos ICI é sobretudo um diagnóstico de exclusão, na medida em que a sua apresentação inespecífica requer a ponderação de diagnósticos diferenciais.^{69,84}

É importante proceder à exclusão de potenciais etiologias infecciosas não só por agentes bacterianos típicos, mas também por bactérias atípicas (como *Chlamydia* ou *Mycoplasma*), vírus ou fungos (como *Pneumocystis jirovecii*) cuja apresentação radiológica difusa com imagens em vidro despolido e/ou infiltrados intersticiais se assemelha à da pneumonite.⁸⁴ Esta exclusão adquire ainda mais relevância pelo facto de os doentes em tratamento com ICI apresentarem um risco aumentado de complicações infecciosas, como adiante se discutirá. Desta forma, recomenda-se uma investigação inicial não invasiva através de hemocultura, antigenúrias e exame microbiológico da expectoração (exame direto, *Polymerase Chain Reaction* e cultura).^{52,83} A realização de broncoscopia para estudo do lavado broncoalveolar (LBA) deve considerar-se nos casos de grau ≥ 2 , nos quais é necessário maximizar a sensibilidade na exclusão de infeção a fim de garantir que o tratamento imunossupressor da pneumonite pode ser iniciado com segurança.⁵³ A broncoscopia é também recomendada perante situações de suspeita ou risco infeccioso acrescido, nomeadamente em doentes com utilização recente de imunossupressores e/ou nos que apresentam leucopenia (induzida por QT prévia ou, raramente, pelo próprio ICI).⁸¹

Além dos quadros infecciosos, a pneumonite pode simular progressão tumoral (disseminação linfangítica), pelo que a ausência de células malignas e o predomínio linfocítico no LBA auxilia no diagnóstico diferencial.⁶⁹ A biópsia raramente é necessária, confinando-se aos casos em que persistem dúvidas sobre a origem tóxica, infecciosa ou maligna do quadro.⁵² Tem, no entanto, um valor prognóstico com base no padrão histológico identificado: pneumonite intersticial celular, pneumonia organizativa ou destruição alveolar difusa.⁸²

A instalação aguda de opacidades reticulares e/ou em vidro despolido pode ser também condicionada por edema ou hemorragia pulmonar.⁸⁵ No primeiro caso deve ser considerada a possibilidade de se tratar de uma insuficiência cardíaca agudizada, seja por doença de base ou até na decorrência de miocardite imunorrelacionada (um evento adverso raro dos ICI).³⁶ A hipótese de hemorragia alveolar coloca-se especialmente nos doentes sujeitos a tratamento recente com agentes quimioterapêuticos, sobretudo se desenvolveram trombocitopenia associada.⁷⁰

Na avaliação clínica inicial, a presença de insuficiência respiratória hipercápnica pode sugerir compromisso neuromuscular associado ao desenvolvimento de miastenia *gravis* (um dos possíveis EAir neurológicos da imunoterapia).⁸

Por fim, deve ainda ponderar-se a hipótese de uma eventual agudização de doença intersticial de base ou, nos doentes submetidos a radioterapia torácica prévia, de pneumonite rádica de desenvolvimento tardio.⁸

1.5. Tratamento

A resolução da pneumonite associada aos ICI é estratificada de acordo com a gradação da sua severidade. Como tal, a abordagem pode incidir unicamente na suspensão da terapêutica ou exigir imunossupressão através de corticoterapia (oral ou endovenosa, conforma a severidade). Nos casos refratários, sugere-se o recurso a outros agentes imunossupressores como infliximab, ciclofosfamida, micofenolato de mofetil ou tocilizumab.^{52,53} Mais recentemente, a imunoglobulina intravenosa tem sido proposta como mais uma alternativa nos casos corticorresistentes, sendo que as suas propriedades imunomoduladoras (e não tanto imunossupressoras) lhe conferem vantagens de segurança pelo menor risco de complicações infecciosas associadas à imunossupressão.⁹¹ A antibioterapia pode ser recomendada com dois intuítos distintos: empiricamente enquanto não for excluída uma etiologia infecciosa ou como profilaxia de infeções oportunistas nos doentes sujeitos a tratamento imunossupressor prolongado.^{52,53} A tabela 6 esquematiza a conduta clínica preconizada na pneumonite imunorrelacionada, de acordo com as diretrizes da ESMO e da ASCO.

Tabela 6. Abordagem terapêutica da pneumonite imunorrelacionada. Adaptado a partir das *guidelines* da ESMO e da ASCO.^{52,53}

Gradação	Grau 1 (assintomática)	Grau 2 (moderada)	Grau 3-4 (severa/risco de vida)
Regime	Ambulatório	Ambulatório (considerar hospitalização)	Hospitalar (considerar UCI se grau 4)
Avaliação diagnóstica	- TC torácica - Estudo microbiológico não invasivo	- TC torácica - Estudo microbiológico não invasivo - Considerar broncoscopia	- TC torácica - Broncoscopia (LBA +/- biópsia)
ICI	Suspensão temporária	Suspensão temporária	Descontinuação permanente
Corticoterapia	Não recomendada	(Metil)prednisolona oral (1-2 mg/kg/dia)	(Metil)prednisolona EV (2-4 mg/kg/dia)
Follow up	<p>Monitorização de sintomas a cada 2-3 dias + TC torácica após 3 semanas</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>-Sem sintomas e com resolução imagiológica: restituir imunoterapia (com reavaliação por TC antes de cada ciclo do ICI) ^a</p> <p>-Desenvolvimento de sintomas e/ou persistência de alterações imagiológicas: tratar como grau superior</p>	<p>Monitorização diária de sintomas + reavaliação imagiológica a cada 1-3 dias</p> <p>Após melhoria para grau 0-1</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Redução gradual da dose ao longo de 4-6 semanas</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Restituir o ICI quando dose de corticóide ≤10 mg/dia ^a</p> <p>Se ausência de melhoria</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Tratar como grau 3-4</p>	<p>Reavaliação clínica e imagiológica diária</p> <p>Após melhoria para grau ≤2</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Alterar para formulação oral e diminuir dose ao longo de ≥6 semanas</p> <p>Se ausência de resposta ao fim de 48-72h de corticoterapia</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Infliximab / Micof. Mofetil / Ciclofosfamida / Tocilizumab / Imunoglobulina IV</p>
Antibioterapia	Não recomendada	- AB empírica até exclusão de infeção - Considerar profilaxia de infeções oportunistas ^b	- AB empírica até exclusão de infeção - AB profilática para infeções oportunistas ^b

^a A restituição da imunoterapia após a resolução da pneumonite de baixo grau mantém-se controversa, atendendo ao risco de recorrência da toxicidade (cerca de 25%, segundo algumas fontes). Tal como mencionado no ponto 2.4. da secção IV, a reintrodução do ICI parece apenas justificar-se nos doentes que não obtiveram qualquer resposta antitumoral previamente ao EAir.

^b Profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* com cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim) devido ao tratamento imunossupressor prolongado. Considerar profilaxia anti-fúngica, por exemplo para histoplasmose e criptococose.

AB, Antibioterapia; EV, Endovenoso; ICI, Inibidor de *Checkpoints* Imunológicos; TC, Tomografia computadorizada; UCI, Unidade de Cuidados Intensivos.

2. REAÇÃO SARCOIDOSE-LIKE

A sarcoidose é uma doença multissistêmica de etiologia desconhecida que se caracteriza pela presença de granulomas de células epitelióides não caseosas. As lesões referidas podem desenvolver-se em diversos tecidos, sendo mais frequentes a nível pulmonar, ganglionar e cutâneo.⁹² Embora raramente, a ocorrência de reações granulomatosas semelhantes às da sarcoidose pode verificar-se em doentes oncológicos, incluindo o cancro do pulmão. De facto, apesar de a relação não ser clara, postula-se que determinados antigénios tumorais possam ativar o sistema imunitário, conduzindo a uma resposta granulomatosa mediada por células T. As lesões podem desenvolver-se localmente (adjacente ao tumor primário) ou a nível ganglionar, caso os antigénios tumorais referidos invadam a rede linfática.^{92,93}

A incidência de reações sarcoidose-*like* em doentes com cancro, embora permaneça rara, tem aumentado com o advento dos inibidores de *checkpoints* imunológicos. De facto, à semelhança de outras categorias farmacológicas como os antirretrovirais e os interferões (sobretudo o IFN- α), os ICI podem induzir o desenvolvimento de lesões granulomatosas. As reações produzidas são indistinguíveis das lesões de sarcoidose, pelo que a relação temporal com a introdução do fármaco responsável pode constituir o único fator diferenciador entre as duas entidades.⁹⁴ O mecanismo fisiopatológico através do qual os ICI promovem a formação de reações sarcoidose-*like* não está totalmente esclarecido. No caso dos inibidores PD(L)-1, a possibilidade de produzirem estas lesões parece até paradoxal, tendo em conta os resultados de alguns estudos de imunohistoquímica que sugerem um aparente benefício da inibição da via do PD-1 na sarcoidose. Mais precisamente, os estudos referidos evidenciam que doentes com sarcoidose apresentam uma frequência aumentada de células T CD4⁺ com expressão de PD-1, verificando-se uma subregulação da mesma naqueles com resolução espontânea da doença.⁹⁵⁻⁹⁷ Pelo contrário, atendendo à hiperatividade linfocitária promovida pelos ICI, o risco de desenvolvimento de reações granulomatosas é plausível. De facto, presume-se que o processo resulta da sobrestimulação da atividade de linfócitos Th1 e Th17, particularmente da subpopulação Th17.1, produtora de citocinas (IL-17 e IFN- γ) envolvidas na formação de granulomas.^{95,96,98}

As reações sarcoidose-*like* associadas aos ICI vêm sendo reportadas de uma forma crescente. Apesar de a maioria das situações ocorrer em doentes com melanoma, têm sido documentados vários casos no cancro do pulmão. O desenvolvimento desta toxicidade ocorre, em média, cerca de seis meses após o início

da imunoterapia. No entanto, como é habitual nos EAir, este período é extremamente variável, podendo inclusivamente surgir lesões após a descontinuação do ICI.^{96,99}

Embora vários órgãos possam ser atingidos, estas reações granulomatosas, à semelhança do que acontece na sarcoidose, desenvolvem-se mais frequentemente a nível torácico (envolvendo o pulmão e/ou os gânglios linfáticos hilares e mediastínicos) e cutâneo (placas, erupções ou nódulos de dimensões e localização variáveis).^{94,95} Apesar de poder cursar com manifestações respiratórias moderadas, nomeadamente tosse seca e dispneia, o envolvimento torácico é frequentemente assintomático, sendo identificado através da avaliação imagiológica de rotina. Neste contexto, os achados habituais incluem a presença de adenopatias mediastínicas e/ou hilares bilaterais e, ao nível do parênquima pulmonar, de um padrão micronodular bilateral de distribuição perilinfática (predomínio peribroncovascular, subpleural e nos septos interlobulares).^{94,96} As alterações radiológicas descritas podem mimetizar progressão tumoral e/ou linfangite carcinomatosa, pelo que a clarificação da sua etiologia é decisiva para a adoção da conduta clínica adequada. Neste sentido, o diagnóstico diferencial deve ser feito através de biópsia com avaliação anatomopatológica das lesões identificadas. A presença de células epitelióides e linfócitos circundantes formando granulomas não caseosos sugere o desenvolvimento de uma reação sarcoidose-*like* associada ao ICI.^{95,99} Ainda assim, é necessária a exclusão de outras causas passíveis de provocar reações granulomatosas, nomeadamente infeções fúngicas ou micobacterianas (embora na infeção por *Mycobacterium tuberculosis* os granulomas tipicamente apresentem necrose caseosa central). A eliminação destas etiologias tem ainda maior relevância pelo facto de os doentes que recebem ICI poderem estar particularmente predispostos a estas infeções, como adiante se discutirá. Desta forma, recomenda-se o estudo microbiológico do lavado broncoalveolar (LBA) e/ou da biópsia, recorrendo a exame direto (coloração de Ziehl-Neelsen), técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) e/ou cultura.^{94,96} A presença de alterações laboratoriais como a elevação sérica da enzima conversora da angiotensina (ECA), eosinofilia e hipercalcémia, bem como o aumento da relação CD4/CD8 no LBA, também corroboram a hipótese de se tratar de uma reação sarcoidose-*like*.⁹⁸

A descontinuação temporária do ICI geralmente é suficiente para a resolução das lesões granulomatosas desenvolvidas, confirmando a relação de causalidade. No entanto, apesar do evento adverso produzido, caso o ICI venha demonstrando benefício clínico no controlo antitumoral, será prudente mantê-lo. Tanto numa como noutra situação, o recurso a corticoterapia sistémica deve ser considerado consoante a severidade dos sintomas.^{94,95}

3. COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

Apesar de ser bem reconhecida a relação da imunoterapia com a ocorrência de EAir em vários sistemas, a sua associação com o desenvolvimento de quadros infecciosos é menos clara.^{100,101} As infeções constituem efeitos secundários frequentes dos agentes de quimioterapia, nomeadamente por supressão da medula óssea. Embora menos comumente, as complicações infecciosas têm também emergido com a imunoterapia, pelo que vêm sendo propostos vários mecanismos para justificar o seu desenvolvimento. Num estudo retrospectivo incluindo 167 doentes com CPNPC que receberam nivolumab, 32 (19,2%) experienciaram quadros infecciosos imunorrelacionados (definidos como decorrendo no período desde o início do tratamento até três meses após a sua descontinuação). Dos casos referidos, a maioria tratou-se de situações de pneumonia bacteriana por agentes típicos.¹⁰² Além destas, a nível pulmonar, registaram-se neste e noutros estudos, casos de infeção por fungos oportunistas, bem como eventos de reativação de tuberculose.^{103,104}

3.1. Infeções oportunistas

Contrariamente aos agentes de quimioterapia, os ICI habitualmente não causam, por si só, imunossupressão. Apesar disso, embora a incidência de citopenias hematológicas seja significativamente inferior com a imunoterapia, o risco de leucopenia imunorrelacionada existe e deve ser valorizado.¹⁰² Mais frequente é o estado de imunossupressão resultante do tratamento prolongado dos EAir com corticosteróides ou outros agentes imunossupressores.^{103,104} De facto, tanto uma como outra situação predispõe os doentes ao desenvolvimento de infeções oportunistas. Neste contexto, a nível pulmonar, estão documentados vários casos de aspergilose e sobretudo de pneumocistose.^{102,103} Estas pneumonias por fungos oportunistas podem constituir verdadeiros desafios diagnósticos. A sua apresentação clínica e imagiológica pode ser inespecífica, dificultando o diagnóstico diferencial com a pneumonite associada aos ICI.¹⁰³ Esta distinção torna-se ainda mais desafiante quando a infeção oportunista resulta do tratamento imunossupressor prolongado da pneumonite imunorrelacionada. De facto, nesse contexto, se a infeção se manifestar durante o período de redução gradual da corticoterapia, as alterações clínicas e imagiológicas podem ser erradamente interpretadas como um agravamento da pneumonite inicial, atrasando a instituição do tratamento correto.^{8,103} Atendendo a estes riscos, as *guidelines* de abordagem dos EAir recomendam a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* com cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim) quando o tratamento imunossupressor dos EAir se prolonga por mais de quatro semanas.^{52,53}

3.2. Reativação de tuberculose

Tal como na resposta antitumoral, a potenciação da atividade linfocitária promovida pelos ICI poderá ser útil em contexto infeccioso ao incrementar a imunidade contra os microrganismos. Neste âmbito, no caso da tuberculose, o bloqueio da via do PD-1 promove o aumento da atividade efetora e da produção de interferão-gama (IFN- γ) por linfócitos envolvidos na resposta contra *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁰⁵ No entanto, apesar do benefício teórico da sua inibição, o funcionamento da via do PD-1 é muito importante em situações de infeção crónica como forma de atenuar a amplitude da resposta imunitária. De facto, a exaustão linfocitária promovida pelos *checkpoints* imunológicos permite controlar a exuberância da resposta inflamatória perante situações de estimulação antigénica persistente. Neste contexto, em doentes com tuberculose foram demonstradas frequências aumentadas de linfócitos T, linfócitos B e monócitos com expressão de PD-1 ou dos seus ligandos. Assim sendo, presume-se que a via do PD-1 tenha um papel regulador essencial na tuberculose, evitando uma resposta inflamatória excessiva com efeitos deletérios e intensa destruição tecidual.^{105,106} É com base neste princípio que parecem justificar-se os casos de reativação de tuberculose que vêm sendo documentados com os inibidores PD(L)-1. De facto, o reforço da atividade linfocitária promovido por estes agentes poderá condicionar uma resposta de hipersensibilidade ao *Mycobacterium tuberculosis*, desmascarando casos de tuberculose que se encontram em estado latente.¹⁰¹ Este mecanismo é equiparado ao que ocorre no chamado Síndrome Inflamatório de Reconstituição Imune (SIRI) em doentes infetados por VIH (vírus da imunodeficiência humana). Nessa situação, a rápida recuperação da contagem de linfócitos CD4⁺ ao fim de poucas semanas sob terapêutica antirretroviral pode provocar uma reação exagerada com intensa inflamação tecidual que conduz à manifestação de infeções subclínicas, como a tuberculose.^{101,102,104} Adicionalmente, e à semelhança do que também se verifica no SIRI, os doentes tratados com ICI podem apresentar uma resposta paradoxal (com deterioração clínica e/ou agravamento das alterações imagiológicas) à terapêutica antituberculosa instituída após a reativação da doença.¹⁰⁰

Além dos mecanismos descritos, a progressão de tuberculose latente para doença ativa em doentes tratados com ICI pode também ocorrer, de forma indireta, como resultado da imunossupressão consequente ao tratamento dos EAir. De facto, a corticoterapia prolongada e a utilização de agentes anti-TNF α constituem fatores de risco bem reconhecidos de reativação de tuberculose.¹⁰⁶

Em suma, o equilíbrio entre as funções efectoras e a tolerância imune contribui para a homeostasia imunitária ao nível dos granulomas tuberculosos, sendo que a disrupção da mesma tem implicações na evolução da doença. Como tal, seja pela

excessiva resposta imunitária sobre o *M. tuberculosis* (mimetizando o SIRI) ou, em sentido inverso, pela insuficiência da mesma (devido aos imunossuppressores utilizados nos EAir), os doentes que recebem tratamento com inibidores PD(L)-1 constituem um grupo de risco para a reativação de tuberculose.^{100,106} Esta possibilidade deve, portanto, ser considerada pelos clínicos durante a sua prática. Nesse sentido, recomenda-se a realização de testes de diagnóstico de tuberculose latente, como a prova da tuberculina ou os testes IGRA (*Interferon Gamma Release Assays*), antes de iniciar o tratamento com agentes anti-PD(L)-1.¹⁰⁴ Adicionalmente, os clínicos devem estar conscientes do desafio diagnóstico que a possível reativação de tuberculose impõe, na medida em que as suas manifestações clínicas e imagiológicas, quando inespecíficas, podem mimetizar progressão tumoral ou pneumonite. Além disso, a presença de um padrão nodular com distribuição randômica, sugestivo de tuberculose miliar, faz diagnóstico diferencial com uma eventual reação sarcoidose-*like*. Como tal, perante o surgimento de novas lesões pulmonares e a fim de evitar erros de diagnóstico, a investigação etiológica deve pesquisar a possibilidade de se tratar de uma reativação de tuberculose, sobretudo num doente com sintomas clássicos ou fatores de risco sugestivos (como o contacto com doentes bacilíferos e os antecedentes de viagens a regiões endémicas).¹⁰⁷

4. PNEUMONIA EOSINOFÍLICA AGUDA

Um caso de pneumonia eosinofílica aguda (PEA) foi reportado recentemente num doente com adenocarcinoma pulmonar após três ciclos de nivolumab. Apesar de aparentemente se tratar de uma situação singular, importa compreender o mecanismo subjacente e alertar para a PEA como mais um dos possíveis eventos adversos imunorrelacionados. À semelhança do que aconteceu no caso referido, o diagnóstico de PEA deve considerar-se perante um quadro febril com manifestações respiratórias (frequentemente conduzindo a insuficiência respiratória aguda e necessidade de ventilação mecânica) e infiltrados pulmonares difusos. Uma contagem de eosinófilos >25% no lavado broncoalveolar (27,1% no caso mencionado), na ausência de outras causas de eosinofilia pulmonar, constitui a chave do diagnóstico. De facto, a utilização de inibidores PD-1 pode desencadear quadros de PEA através do seu impacto sobre a ação de linfócitos Th2. O ligando PD-L2, expresso por células dendríticas pulmonares, inibe a atividade das células Th2 ao interagir com o PD-1 presente na sua superfície. Desta forma, as células referidas ficam impedidas de produzir IL-4, IL-5 e IL-13, citocinas envolvidas na diferenciação e recrutamento de eosinófilos. Os agentes anti-

PD-1, ao bloquearem este mecanismo coinibitório, restauram a responsividade de linfócitos Th2, pelo que é estimulado o recrutamento de eosinófilos à mucosa e interstício pulmonares, induzindo-se a PEA. Como é habitual nesta entidade, no caso reportado observou-se uma rápida melhoria clínica após a introdução de corticoterapia.¹⁰⁸

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A dimensão do impacto dos inibidores de *checkpoints* imunológicos no tratamento do cancro do pulmão reflete-se na contínua expansão do seu espectro de aprovações. Contudo, não obstante a sua importância crescente, a otimização da aplicabilidade clínica da imunoterapia carece ainda da resolução e esclarecimento de algumas questões.

Apesar dos excelentes resultados que conduziram à aprovação dos inibidores PD(L)-1 para o cancro do pulmão, o benefício clínico obtido com estes agentes não se verifica em todos os doentes, sendo restrito a uma parte dos mesmos. Neste sentido, apesar da atual investigação de vários biomarcadores potencialmente preditivos da resposta à terapêutica com ICI, a carga mutacional tumoral parece ser o único com uma relação clara, pelo que existe ainda pouco consenso sobre esta matéria. Como tal, uma das necessidades futuras no campo da imunoterapia é a validação de outros biomarcadores que facilitem a seleção dos doentes nos quais os ICI poderão ser mais eficazes. De facto, o seu reconhecimento evitará a instituição da imunoterapia naqueles com baixa probabilidade de benefício, poupando-os a um atraso do tratamento que, inclusivamente, seria exponenciado pelos habituais longos períodos de espera da autorização destas terapêuticas. A relevância de selecionar eficientemente a população susceptível aos ICI é ainda reforçada pelo elevado custo e impacto financeiro a eles associado e, obviamente, pelos seus riscos, não só de toxicidade, mas também de indução de uma resposta paradoxal de hiperprogressão em determinados doentes.

Com a crescente abrangência das indicações dos ICI aprovadas para o cancro do pulmão, aumenta também a população sujeita aos seus efeitos secundários, particularmente os eventos adversos imunorrelacionados. Atendendo ao seu atingimento multiorgânico e à pouca familiaridade dos clínicos com este perfil de toxicidade, a abordagem dos EAir exige uma colaboração multidisciplinar. Recomenda-se, portanto, que a conduta clínica se baseie em cinco pilares: prevenção (conhecimento do espectro de EAir e dos fatores de risco respetivos), antecipação (avaliação basal previamente ao início da imunoterapia), deteção (reconhecimento das características diagnósticas e exclusão de hipóteses diferenciais), tratamento (adaptação da abordagem ao grau de severidade do evento, conhecendo as indicações para a suspensão do ICI e/ou para imunossupressão) e monitorização (gestão das complicações decorrentes do tratamento imunossupressor e controlo do risco de recorrência do EAir).

A pneumotoxicidade da imunoterapia, especificamente, tem sido alvo de profunda investigação. Particularmente no cancro do pulmão, com o número crescente de doentes a receber tratamento com ICI, em virtude da sua aprovação como terapêutica de primeira linha e da extensão do seu uso a estadios de doença mais precoces, a incidência de pneumonite imunorrelacionada tenderá a aumentar e a tornar-se uma entidade clínica diferenciada. Presentemente, subsistem ainda algumas interrogações que carecem de respostas com evidência científica. No entanto, as múltiplas publicações que se vêm debruçando sobre a pneumotoxicidade da imunoterapia têm fornecido evidências de enorme interesse para a prática clínica.

Por um lado, o reconhecimento de diferenças na incidência de pneumonite entre os inibidores PD-1 e os agentes anti-PD-L1 (inferior com os últimos), poderá ter implicações no momento de decidir pela instituição de um ou outro tipo de ICI. Um exemplo concreto desta situação pode ser demonstrado com o nivolumab (anti-PD1) e o atezolizumab (anti-PD-L1). Ambos os agentes estão aprovados como tratamento de segunda linha do CPNPC após progressão com a quimioterapia, independentemente da expressão de PD-L1. Perante um doente nesta condição, não havendo diferenças na eficácia entre ambos os agentes, a opção pelo atezolizumab poderá ser mais prudente, sobretudo se se tratar de um doente com uma função pulmonar basal diminuída ou com outros fatores de risco para desenvolver pneumonite.

Precisamente no que respeita aos fatores de risco para a toxicidade pulmonar, a sua identificação permitirá incorporá-los nas decisões clínicas a fim de proteger os doentes em maior risco, excluindo-os desta modalidade terapêutica ou propondo-os para uma vigilância mais apertada. Uma das interrogações que subsistem neste capítulo prende-se com a segurança da imunoterapia naqueles com doença pulmonar intersticial de base. Tratando-se de doentes com um risco aumentado de desenvolverem neoplasia pulmonar, a resposta a esta questão é de extrema relevância. De facto, os poucos estudos relativos a este aspeto até agora realizados apresentam conclusões incoerentes entre si. Neste sentido, recomenda-se a realização futura de estudos prospetivos que avaliem o risco de toxicidade pulmonar imunorrelacionada e/ou de exacerbação na população com doença intersticial. Até à existência de um consenso claro, e atendendo a que os benefícios podem superar os riscos em determinados casos, sugere-se que a decisão de iniciar imunoterapia nestes doentes seja individualizada, dependendo do grau de severidade da doença intersticial e da função pulmonar basal, pelo que se recomenda a realização prévia de avaliação espirométrica e da DLCO (capacidade de difusão do monóxido de carbono).

Noutro plano, na comparação da incidência de pneumonite de acordo com a utilização ou não de quimioterapia prévia, apesar da evidência de um risco global superior nos doentes QT *naive*, a ausência de diferenças significativas para os casos de alto grau é tranquilizadora quanto à segurança da imunoterapia como tratamento de primeira linha.

A segurança das terapêuticas de combinação é também motivo de debate. Na tentativa de maximizar o número de doentes que obtêm benefício com a imunoterapia, tem havido um impulso na criação de modalidades de tratamento combinadas. Apesar do sucesso de algumas combinações de ICI com agentes quimioterapêuticos (entretanto já aprovadas), a combinação da imunoterapia com a terapêutica dirigida, bem como a utilização associada de dois ICI carecem de estudos adicionais, atendendo aos sérios riscos de toxicidade (incluindo de pneumonite) objetivados nos ensaios já realizados.

Outro aspeto que merece destaque é a variabilidade do momento de instalação dos EAir, nomeadamente a possibilidade de surgirem meses a anos após a descontinuação da imunoterapia. A importância desta questão acresce com a procura de estender as indicações dos ICI a estadios mais precoces do cancro do pulmão (uma intenção que se iniciou com a aprovação do durvalumab como tratamento de consolidação no estadio III e que está em curso com os ensaios atuais que estudam a utilização de ICI a título neoadjuvante nos estadios I-III). Com a utilização da imunoterapia com intuito curativo, em estadios onde a esperança de vida é mais prolongada, a comunidade médica deve estar consciente da possibilidade destes EAir de desenvolvimento tardio e, portanto, da necessidade de manter a monitorização destes doentes após a finalização do tratamento.

Uma palavra também para a abordagem de tratamento dos EAir, particularmente da pneumonite. Apesar da orientação fornecida pelas *guidelines* de instituições internacionais, como a ASCO e a ESMO, não existe ainda uma conduta com evidência científica clara. Como tal, subsistem algumas controvérsias neste capítulo, nomeadamente relacionadas com as complicações da imunossupressão, a abordagem dos casos corticorresistentes e o risco de recorrência dos eventos após a restituição do tratamento. De facto, apesar da evidência crescente de que os imunossupressores não interferem com a eficácia antitumoral da imunoterapia, a sua utilização comporta outros riscos. Neste contexto, merece destaque a imunoglobulina intravenosa que, pelas suas propriedades predominantemente imunomoduladoras, afigura-se como uma alternativa à corticoterapia com menor risco de complicações infecciosas. Ainda dentro dos desafios terapêuticos dos EAir, importa também

relembrar que, após a descontinuação da imunoterapia, a decisão de reintroduzir ou não o tratamento deve ter em conta a resposta antitumoral obtida previamente ao EAir.

No que respeita ao risco de reativação de tuberculose, importa voltar a salientar a importância da realização de testes de diagnóstico de tuberculose latente previamente à instituição da imunoterapia. A crescente divulgação da possibilidade deste evento adverso deverá conduzir à incorporação desta recomendação em futuras diretrizes de abordagem ao doente candidato a imunoterapia.

Em suma, os efeitos pulmonares adversos da imunoterapia emergem como eventos com um impacto clínico significativo, não só pelo pela sua gravidade potencial, mas também pelos desafios diagnósticos e terapêuticos que colocam. Apesar de a pneumonite ser a sua marca principal, a pneumotoxicidade dos ICI é ampla e compreende outras situações clínicas (infecções oportunistas, reativação de tuberculose, reações sarcoidose-*like* e pneumonia eosinofílica aguda). Todas elas devem ser consideradas no raciocínio clínico diferencial perante um doente em tratamento com ICI que desenvolve queixas respiratórias ou alterações imagiológicas. A familiarização com estas entidades e com a sua abordagem são elos fundamentais para otimizar a conduta clínica e preservar a qualidade de vida do doente oncológico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Daniela Sofia Madama Santos Silva a distinta orientação durante a elaboração deste trabalho. Uma palavra de enorme apreço pela sua colaboração ímpar desde o momento da sugestão de tema até à sua concretização, para a qual o seu conhecimento, espírito crítico, entusiasmo e permanente disponibilidade foram decisivos.

Agradeço ao Prof. Doutor Carlos Manuel Silva Robalo Cordeiro a forma entusiástica como acolheu a proposta de realização deste trabalho. Agradeço ainda todo o ensino ministrado ao longo da unidade curricular de Pneumologia, extremamente útil para o rigor científico deste artigo de revisão.

Aos meus pais e irmãs renovo a enorme gratidão por todo o incentivo prestado nesta que foi apenas uma das muitas etapas de um percurso longo e exigente, onde o seu apoio, confiança e compreensão têm sido basilares.

Ao João endereço um agradecimento enorme pela amizade incansável. Muito grato pela confiança nas minhas capacidades e pela inigualável generosidade e rigor com que acompanhou este trabalho, dotando-o de inequívocas adições de qualidade através das suas sugestões e correções.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
3. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5(3):288–300.
4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
5. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
6. Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(2):196-211.
7. Kanwal B, Biswas S, Seminara RS, Jeet C. Immunotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients: Ushering Chemotherapy Through the Checkpoint Inhibitors? *Cureus.* 2018;10(9):e3254.
8. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. *Chest.* 2018;154(6):1416-1423.
9. Shien K, Papadimitrakopoulou VA, Wistuba II. Predictive biomarkers of response to PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2016;99:79-87.
10. Raju S, Joseph R, Sehgal S. Review of checkpoint immunotherapy for the management of non-small cell lung cancer. *Immunotargets Ther.* 2018;7:63-75.
11. Khagi Y, Kurzrock R, Patel SP. Next Generation Predictive Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibition. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(1):179–190.
12. Jain P, Jain C, Velcheti V. Role of immune-checkpoint inhibitors in lung cancer. *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753465817750075.
13. Dong J, Li B, Zhou Q, Huang D. Advances in evidence-based medicine for immunotherapy of non-small cell lung cancer. *J Evid Based Med.* 2018;11(4):278-287.

14. Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(33):e11936.
15. Xia L, Liu Y, Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions. *Oncologist*. 2019;24(Suppl 1):S31-S41.
16. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
17. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550.
19. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.
20. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092.
21. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051.
22. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-1830.
23. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265.

24. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-2301.
25. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929.
26. Pu X, Wu L, Su D, Mao W, Fang B. Immunotherapy for non-small cell lung cancers: biomarkers for predicting responses and strategies to overcome resistance. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1082.
27. Califano R, Lal R, Lewanski C, Nicolson MC, Ottensmeier CH, Popat S, et al. Patient selection for anti-PD-1/PD-L1 therapy in advanced non-small-cell lung cancer: implications for clinical practice. *Future Oncol.* 2018;14(23):2415-2431.
28. Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade. *Int Immunopharmacol.* 2018;58:125-135.
29. Kim CG, Kim KH, Pyo KH, Xin CF, Hong MH, Ahn BC, et al. Hyperprogressive disease during PD-1/PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1104-1113.
30. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1543-1552.
31. Tagliamento M, Rijavec E, Barletta G, Biello F, Rossi G, Grossi F, et al. CIMAvax-EGF, a therapeutic non-small cell lung cancer vaccine. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(7):829-835.
32. Perica K, Varela JC, Oelke M, Schneck J. Adoptive T Cell Immunotherapy for Cancer. *Rambam Maimonides Med J.* 2015;6(1):e0004.
33. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist.* 2017;22(4):470-479.
34. Luo W, Wang Z, Tian P, Li W. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(10):1851-1859.

35. Remon J, Mezquita L, Corral J, Vilariño N, Reguart N. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: focusing on non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2018; 10(Suppl 13): S1516–S1533.
36. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-168.
37. Hahn AW, Gill DM, Agarwal N, Maughan BL. PD-1 checkpoint inhibition: Toxicities and management. *Urol Oncol.* 2017;35(12):701-707.
38. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA.* 2018;320(16):1702-1703.
39. Sun X, Roudi R, Dai T, Chen S, Fan B, Li H. Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1 inhibitors for non-small cell lung cancer: a PRISMA systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):558.
40. Wang PF, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2017;8:730.
41. Jiang Y, Zhang N, Pang H, Gao X, Zhang H. Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:293-302.
42. Couey MA, Bell RB, Patel AA, Romba MC, Crittenden MR, Curti BD. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):165.
43. Ksienski D, Wai ES, Croteau N, Fiorino L, Brooks E, Poonja Z, et al. Efficacy of Nivolumab and Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Needing Treatment Interruption Because of Adverse Events: A Retrospective Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(1):e97-e106.
44. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, Sasaki S, Kanai K, Hayata A. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer.* 2018;115:71-74.
45. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145(2):479-485.

46. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, et al. Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol*. 2017;12(12):1798-1805.
47. Kartolo A, Sattar J, Sahai V, Baetz T, Lakoff JM. Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events. *Curr Oncol*. 2018;25(5):e403-e410.
48. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, et al. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1905-1912.
49. Cortellini A, Buti S, Santini D, Perrone F, Giusti R, Tiseo M, et al. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases Treated with Anti-Programmed Death-1 Immunotherapy: A Real-World Transverse Study. *Oncologist*. 2019;24(6):e327-e337.
50. Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, Michot JM, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer*. 2018 ;91:21-29.
51. Marur S, Singh H, Mishra-Kalyani P, Larkins E, Keegan P, Sridhara R, et al. FDA analyses of survival in older adults with metastatic non-small cell lung cancer in controlled trials of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. *Semin Oncol*. 2018;45(4):220-225.
52. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv264-iv266.
53. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768.
54. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Gambarin-Gelwan M, et al. Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(9):1093-1099.
55. Delaunay M, Cadranet J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50(2).

56. Hu YB, Zhang Q, Li HJ, Michot JM, Liu HB, Zhan P, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(Suppl 1):S8-S20.
57. Qiang Su, Emily C. Zhu, Jing-bo Wu, Teng Li, Yan-li Hou, Di-ya Wang, et al. Risk of Pneumonitis and Pneumonia Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2019;10:108.
58. Jain A, Shannon VR, Sheshadri A. Immune-Related Adverse Events: Pneumonitis. *Adv Exp Med Biol.* 2018;995:131-149.
59. Montani D, Seferian A, Parent F, Humbert M. Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases: some progress but still many issues. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
60. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer.* 2018;124(2):271-277.
61. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest.* 2017;152(2):271-281.
62. Tabchi S, Messier C, Blais N. Immune-mediated respiratory adverse events of checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol.* 2016;28(4):269-77.
63. Peng TR, Tsai FP, Wu TW. Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol.* 2017;49:85-94.
64. Passiglia F, Galvano A, Rizzo S, Incorvaia L, Listi A, Bazan V, et al. Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. *Int J Cancer.* 2018;142(6):1277-1284.
65. Ma K, Lu Y, Jiang S, Tang J, Li X, Zhang Y. The Relative Risk and Incidence of Immune Checkpoint Inhibitors Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2018;9:1430.
66. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1607-1616.

67. Wu J, Hong D, Zhang X, Lu X, Miao J. PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:44173.
68. Suresh K, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA, et al. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *J Thorac Oncol.* 2018 Dec;13(12):1930-1939.
69. Fujimoto D, Kato R, Morimoto T, Shimizu R, Sato Y, Kogo M. Characteristics and Prognostic Impact of Pneumonitis during Systemic Anti-Cancer Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168465.
70. Sugano T, Seike M, Noro R, Kaburaki S, Tozuka T, Takahashi A, et al. A case of interstitial lung disease with alveolar hemorrhage induced by pembrolizumab. *Oncotargets Ther.* 2018; 11:5879–5883.
71. Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, Horio Y, Inaba Y, et al. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lung Cancer.* 2018;125:212-217.
72. Fujimoto D, Morimoto T, Ito J, Sato Y, Ito M, Teraoka S, et al. A pilot trial of nivolumab treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia. *Lung Cancer.* 2017 Sep;111:1-5.
73. Khunger M, Velcheti V. A Case of a Patient with Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Lung Squamous Cell Carcinoma Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol.* 2017;12(7):e96-e97.
74. McGovern K, Ghaly M, Esposito M, Barnaby K, Seetharamu N. Radiation recall pneumonitis in the setting of immunotherapy and radiation: a focused review. *Future Sci OA.* 2019;5(5):FSO378.
75. Voong KR, Hazell SZ, Fu W, Hu C, Lin CT, Ding K, et al. Relationship Between Prior Radiotherapy and Checkpoint-Inhibitor Pneumonitis in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2019 Jul;20(4):e470-e479.
76. Wirsdörfer F, de Leve S, Jendrossek V. Combining Radiotherapy and Immunotherapy in Lung Cancer: Can We Expect Limitations Due to Altered Normal Tissue Toxicity? *Int J Mol Sci.* 2018;20(1).

77. Khunger M, Jain P, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Stevenson J. Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Treatment-Naive and Chemotherapy-Refractory Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(3):e335-e348.
78. Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Aug 1;4(8):1112-1115.
79. Uchida T, Kaira K, Yamaguchi O, Mouri A, Shiono A, Miura Y, et al. Different incidence of interstitial lung disease according to different kinds of EGFR- tyrosine kinase inhibitors administered immediately before and/or after anti- PD- 1 antibodies in lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019;10(4):975–979.
80. Shannon VR. Pneumotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapies. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(4):305-316.
81. Bala-Hampton JE, Bazzell AF, Dains JE. Clinical Management of Pneumonitis in Patients Receiving Anti–PD-1/PD-L1 Therapy. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(4):422-428.
82. Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. *Lancet Respir Med*. 2018;6(6):472-478.
83. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, Costa R, Chae YK, Carneiro BA, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res*. 2017;9:207-213.
84. Porcu M, Silva P, Solinas C, Battaglia A, Schena M, Scartozzi M, et al. Immunotherapy Associated Pulmonary Toxicity: Biology Behind Clinical and Radiological Features. *Cancers (Basel)*. 2019 Mar;11(3):305.
85. Wang GX, Guo LQ, Gainor JF, Fintelmann FJ. Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer: Imaging Considerations. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(3):567-575.
86. Akella P, Loganathan S, Jindal V, Akhtar J, Lal A. Anti PD-1 immunotherapy related interstitial lung disease presenting as respiratory failure - A review with case series. *Respir Med Case Rep*. 2019;26:17–22.
87. Sehgal S, Velcheti V, Mukhopadhyay S, Stoller JK. Focal lung infiltrate complicating PD-1 inhibitor use: A new pattern of drug-associated lung toxicity? *Respir Med Case Rep*. 2016;19:118-20.

88. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res*. 2016 Dec 15;22(24):6051-6060.
89. Nishino M, Hatabu H, Sholl LM, Ramaiya NH. Thoracic Complications of Precision Cancer Therapies: A Practical Guide for Radiologists in the New Era of Cancer Care. *Radiographics*. 2017;37(5):1371-1387.
90. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-717.
91. Petri CR, Patell R, Batalini F, Rangachari D, Hallowell RW. Severe pulmonary toxicity from immune checkpoint inhibitor treated successfully with intravenous immunoglobulin: Case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep*. 2019;27:100834.
92. Jipa D, Croitoru A, Pascal D, Grigorie V, Leonte D, Toma C, et al. Sarcoidosis or sarcoid-like reaction associated to malignant tumors? *Pneumologia*. 2017;66:94-96.
93. Tan QL, Leow LC, Mohideen SMH, Sewa DW. Sarcoid-like reaction associated with lung adenocarcinoma: A case report. *SAGE Journal*. 2019;Vol.28(1):68–70
94. Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, Judson MA. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions. *Chest*. 2018;154(3):664-677.
95. Gkiozos I, Kopitopoulou A, Kalkanis A, Vamvakaris IN, Judson MA, Syrigos KN. Sarcoidosis-Like Reactions Induced by Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol*. 2018;13(8):1076-1082.
96. Cornejo CM, Haun P, English J 3rd, Rosenbach M. Immune checkpoint inhibitors and the development of granulomatous reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(5):1165-1175.
97. Braun NA, Celada LJ, Herazo-Maya JD, Abraham S, Shaginurova G, Sevin CM, et al. Blockade of the programmed death-1 pathway restores sarcoidosis CD4(+) T-cell proliferative capacity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(5):560-71.
98. Lomax AJ, McGuire HM, McNeil C, Choi CJ, Hersey P, Karikios D, et al. Immunotherapy-induced sarcoidosis in patients with melanoma treated with PD-1 checkpoint inhibitors: Case series and immunophenotypic analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017 Sep;20(9):1277-1285.
99. Tetzlaff MT, Nelson KC, Diab A, Staerke GA, Nagarajan P, Torres-Cabala CA, et al. Granulomatous/sarcoid-like lesions associated with checkpoint inhibitors: a

marker of therapy response in a subset of melanoma patients. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):14.

100. Takata S, Koh G, Han Y, Yoshida H, Shiroyama T, Takada H, et al. Paradoxical response in a patient with non-small cell lung cancer who received nivolumab followed by anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents. *J Infect Chemother*. 2019;25(1):54-58.

101. Reungwetwattana T, Adjei AA. Anti-PD-1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. *J Thorac Oncol*. 2016;11(12):2048-2050.

102. Fujita K, Kim YH, Kanai O, Yoshida H, Mio T, Hirai T. Emerging concerns of infectious diseases in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Respir Med*. 2019;146:66-70.

103. Schwarz M, Kocher F, Niedersuess-Beke D, Rudzki J, Hochmair M, Widmann G, et al. Immunosuppression for Immune Checkpoint-related Toxicity Can Cause *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia (PJP) in Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC): A Report of 2 Cases. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(3):e247-e250.

104. Picchi H, Mateus C, Chouaid C, Besse B, Marabelle A, Michot JM, et al. Infectious complications associated with the use of immune checkpoint inhibitors in oncology: reactivation of tuberculosis after anti PD-1 treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(3):216-218.

105. Fujita K, Terashima T, Mio T. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. *J Thorac Oncol*. 2016;11(12):2238-2240.

106. Elkington PT, Bateman AC, Thomas GJ, Ottensmeier CH. Implications of Tuberculosis Reactivation after Immune Checkpoint Inhibition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(11):1451-1453.

107. Barber DL, Sakai S, Kudchadkar RR, Fling SP, Day TA, Vergara JA, et al. Tuberculosis following PD-1 blockade for cancer immunotherapy. *Sci Transl Med*. 2019;11(475).

108. Jodai T, Yoshida C, Sato R, Kakiuchi Y, Sato N, Iyama S, et al. A potential mechanism of the onset of acute eosinophilic pneumonia triggered by an anti-PD-1 immune checkpoint antibody in a lung cancer patient. *Immun Inflamm Dis*. 2019;7:3-6.

ANEXOS

Tabela 7. Classificação TNM e estadios respetivos do cancro do pulmão (8ª edição AJCC/UICC). Adaptado de Planchard, D. *et al.*, 2018⁵

T (TUMOR PRIMÁRIO)	Tx	Tumor comprovado por citologia positiva, porém não visível nos exames imagiológicos ou endoscópicos.	
	T0	Sem evidência de tumor primário.	
	Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .	
	T1	Tumor com ≤ 3 cm de maior dimensão, circunscrito por pulmão ou pleura visceral e sem extensão proximal a um brônquio lobar (sem invasão de brônquio principal)	
		T1a	Tumor ≤ 1 cm de maior diâmetro
		T1b	Tumor >1 cm mas ≤ 2 cm de maior diâmetro
		T1c	Tumor >2 cm mas ≤ 3 cm de maior diâmetro
	T2	Tumor > 3 cm mas ≤ 5 cm de maior diâmetro, ou de qualquer dimensão com algum dos seguintes critérios: - invasão do brônquio principal (mas sem invasão da carina); - invasão da pleura visceral; - associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva com extensão à região hilar.	
		T2a	Tumor > 3 cm mas ≤ 4 cm de maior diâmetro
		T2b	Tumor > 4 cm mas ≤ 5 cm de maior diâmetro
	T3	Tumor > 5cm mas ≤ 7 cm de maior diâmetro, ou de qualquer dimensão com algum dos seguintes critérios: - invasão da pleura parietal, parede torácica, nervo frénico ou pericárdio parietal; - nódulos tumorais associados no mesmo lobo.	
	T4	Tumor > 7 cm ou de qualquer dimensão com algum dos seguintes critérios: - extensão à carina; - invasão do diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esófago ou corpos vertebrais; - nódulos tumorais associados num outro lobo homolateral.	

N (GÂNGLIOS LINFÁTICOS REGIONAIS)	Nx	Sem possibilidade de avaliação dos gânglios linfáticos regionais.
	N0	Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais.
	N1	Metástases nos gânglios linfáticos peribrônquicos ou hilares homolaterais ou nódulos intrapulmonares, incluindo o envolvimento por extensão direta.
	N2	Metástases nos gânglios linfáticos mediastínicos homolaterais e/ou subcarinais.
	N3	Metástases nos gânglios linfáticos mediastínicos contralaterais, hilares contralaterais, escalenos homo ou contralaterais ou supraclaviculares.

M (METÁSTASES À DISTÂNCIA)	Mx	Sem possibilidade de avaliação das metástases à distância.		
	M0	Sem metástases à distância.		
	M1	M1a	Nódulo(s) tumorais em lobo contralateral; tumor associado a nódulos ou derrame pleurais ou pericárdicos malignos.	
		M1b	Metástase extratorácica única.	
M1c		Múltiplas metástases extratorácicas.		

Carcinoma Oculto		Tx	N0	M0
Estadio 0		Tis	N0	M0
Estadio I	IA	T1	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Estadio II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1-2	N1	M0
		T3	N0	M0
Estadio III	IIIA	T3	N1	M0
		T1-2	N2	M0
		T4	N0-1	M0
	IIIB	T1-2	N3	M0
		T3-4	N2	M0
		T3-4	N3	M0
Estadio IV	IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a-b
	IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Tabela 8. Resultados da segurança dos ensaios clínicos de fase III que validaram as diferentes aprovações pela FDA para os inibidores de *checkpoints* imunológicos no CPNPC

ESTUDO		EART (%)	EART G3-5 (%)	Descontinuação por EA (%)	Mortalidade por EA (G5) (%)	EAir (%)
CheckMate 017 ¹⁶	Nivolumab	58	7	3	0	-
	Docetaxel	86	55	10	2	-
CheckMate 057 ¹⁷	Nivolumab	69	10	5	0,35	-
	Docetaxel	88	54	15	0,37	-
KEYNOTE 010 ¹⁸	Pembro 2 mg/kg	63	13	4	0,9	20
	Pembro 10 mg/kg	66	16	5	0,9	19
	Docetaxel	81	35	10	1,6	-
KEYNOTE 024 ¹⁹	Pembro	73,4	26,6	7,1	0,6	29,2
	QT	90,0	53,3	10,7	2,0	4,7
KEYNOTE 189 ²⁰	Pemb + QT	99,8	67,2	13,8	6,7	22,7
	QT	99,0	65,8	7,9	5,9	11,9
KEYNOTE 407 ²¹	Pemb + QT	98,2	69,8	13,3	8,3	28,8
	QT	97,9	68,2	6,4	6,4	8,6
KEYNOTE 042 ²²	Pembro	63	17,8	9	2	28
	QT	90	41,0	9	2	7
OAK ²³	Atezo	64	15	8	0	-
	Docetaxel	86	43	19	0,2	-
IMpower 150 ²⁴	Atezo+BPC	94,4	58,5	32,6	2,8	-
	BPC	95,4	50,0	24,9	2,3	-
PACIFIC ²⁵	Durva	96,8	29,9	15,4	4,4	24,2
	Placebo	94,9	26,1	9,8	5,6	8,1

Nota: Não foi possível obter a informação relativa aos EAir em alguns estudos. De facto, apenas alguns deles registaram a incidência global de EAir, enquanto os restantes apresentam as incidências especificamente por tecido afetado. Devido ao facto de no mesmo doente poderem ocorrer vários EAir, a soma das incidências de EAir em cada um dos tecidos/órgãos não representa a sua incidência global.

BPC, Bevacizumab, Paclitaxel e Carboplatina; EA, Eventos Adversos; EAir, Eventos Adversos imunosrelacionados; EART, Eventos Adversos Relacionados com o Tratamento; G, Grau.

Tabela 9. Gradação de eventos adversos - *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) – versão 5.0. Adaptado de Ricciuti, B. *et al.*, 2018⁴⁵

Grau	Severidade e Recomendações
1	Ligeira. Assintomática (apenas com alterações diagnósticas em exames complementares) ou com manifestações ligeiras. Sem indicação para intervenção.
2	Moderada. Limitação de AIVD. Indicação para intervenção mínima (local e não invasiva).
3	Severa/Grave. Incapacitante, limitando as AVD de autocuidado. Requer hospitalização ou prolongamento da mesma.
4	Muito grave. Risco de vida. Necessidade de intervenção urgente.
5	Morte.

AIVD, Atividades Instrumentais da Vida Diária; AVD, Atividades da Vida Diária.