



## ATUALIZAÇÃO DE TEMA

**Imunoterapia do Câncer: Uma Nova Era**

## Cancer Immunotherapy: A New Era

Augusto Mota

*Serviço de Oncologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil*

A imuno-oncologia contemporânea é separada atualmente em quatro grandes categorias: estimulação imune não específica, terapia imune celular, imunização ativa e tratamento com anticorpos monoclonais. Esta revisão tem como escopo principal trazer o estado da arte no uso de anticorpos monoclonais que atuam como inibidores dos pontos de checagem imunológica (IPCI). São sete os IPCIs atualmente em uso clínico: um inibidor do CTLA-4 (ipilimumabe), três inibidores do PD-1 (pembrolizumabe, nivolumabe e cemiplimabe) e três inibidores do PD-L1 (atezolizumabe, avelumabe, durvalumabe). Os dados compilados sugerem que a imunoterapia é efetiva em inúmeros tumores, em diferentes cenários (primeira, segunda ou terceira linhas de tratamento), bem como quando comparado a diferentes regimes terapêuticos (quimioterapia com droga única, quimioterapia com mais de uma droga, inibidores de tirosina cinase e placebo). Em relação aos efeitos adversos associados ao uso dos inibidores dos pontos de checagem imunológica, há muita variação nos estudos clínicos publicados até o presente momento. A imunoterapia do câncer ainda deve responder a inúmeras questões como melhor droga e dose a ser empregada, qual melhor combinação a ser usada, duração ideal dos tratamentos e, por fim, quais são os pacientes que têm maior probabilidade de se beneficiarem do tratamento. **Palavras-chave:** Imunoterapia; IPCI; Oncologia; Tratamento.

**Correspondence addresses:**Dr. Augusto Mota  
augustomota@clinicaamo.com.br**Received:** October 17, 2018**Revised:** December 13, 2018**Accepted:** January 16, 2019**Published:** March 27, 2019**Data Availability Statement:**

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.**Copyright**© 2019 by Santa Casa  
de Misericórdia da Bahia.  
All rights reserved.  
ISSN: 2526-5563

The current immuno-oncology is separated in four categories: non-specific immune stimulation, cellular immune therapy, active immunization and treatment with monoclonal antibodies. This review aims to bring the state-of-the-art in the use of monoclonal antibodies that act as inhibitors of immunological checkpoints (IPCI). There are seven IPCI currently in clinical use: CTLA-4 inhibitor (ipilimumab), PD-1 inhibitors (pembrolizumab, nivolumab, and cemiplimab) and PD-L1 inhibitors (atezolizumab, avelumab, durvalumab). The data compiled suggest that immunotherapy is effective in numerous tumors, in different settings (first, second or third treatment lines), as well as when compared to different therapeutic regimens (chemotherapy with single drug, chemotherapy with more than one drug, tyrosine kinase and placebo). Regarding the adverse effects associated with the use of immunological checkpoints inhibitors, there is much variation in the clinical studies published to date. Cancer immunotherapy should still answer to a number of issues, such as the best drug and dose to be employed, which is the best combination to use, duration of treatments and, finally, which patients are most likely to benefit from treatment.

Keywords: Immunotherapy; IPCI; Oncology; Treatment.

**Introdução**

“O efeito curativo da erisipela nos tumores malignos é um fato estabelecido”.  
Essa foi a conclusão baseada nos achados de um experimento com metodologia

rudimentar, publicado em 1893,<sup>1</sup> e se constitui em um dos mais longínquos prenúncios da revolução terapêutica a ser protagonizada pela imunoterapia no combate ao câncer, ainda que à época nenhuma ideia houvesse acerca do(s) mecanismo(s) de ação dessa terapia. A caracterização de alguns dos mais importantes componentes do sistema imune humano ao longo da segunda metade do século XX pavimentou o caminho para uma melhor compreensão das complexas relações entre o sistema imunológico e células tumorais. Alguns dos mais importantes acontecimentos científicos nessa área específica foram a descoberta do interferon em 1957,<sup>2,3</sup> a publicação do primeiro estudo avaliando a efetividade de tratamento de vacina contra câncer ginecológico<sup>4</sup> e estudos de modelo animal mostrando a efetividade antitumoral do BCG<sup>5</sup>, ambos em 1959, a caracterização da resposta imune adaptativa em 1967,<sup>6</sup> a descoberta e caracterização das células dendríticas em 1973,<sup>7</sup> a descrição do complexo maior de histocompatibilidade em 1974<sup>8</sup> e a caracterização da função das células matadoras naturais em 1975 (células NK, do inglês *natural killer*)<sup>9</sup>. Todas essas descobertas estão implicadas, em maior ou em menor grau, nos fundamentos da imuno-oncologia contemporânea, que é separada atualmente em quatro grandes categorias, a saber: estimulação imune não específica (p. ex., uso de citocinas como interferon e interleucina-2), terapia imune celular (p. ex., Sipuleucel-T),<sup>10</sup> imunização ativa e tratamento com anticorpos monoclonais.

Esta revisão tem como escopo principal trazer o estado da arte no uso de anticorpos monoclonais que atuam como inibidores dos pontos de checagem imunológica (IPCI), por terem trazido como classe o maior impacto clínico no tratamento das neoplasias malignas até o presente momento.

### **Tolerância Imunológica, Vigilância Imunológica e Imunoedição**

A homeostase do sistema imunológico é mantida graças a mecanismos que permitem às células T reconhecerem como próprios os antígenos normalmente presentes nas demais células do organismo. Esses mecanismos, que conjuntamente

são conhecidos como tolerância imunológica, são muito importantes para prevenir agressões autoimunes ao longo da vida.<sup>11,12</sup> No entanto, cada célula do nosso organismo sofre diariamente danos no seu material genômico e erros no processo de duplicação celular, estimados em >20.000 e >10.000, respectivamente.<sup>13,14</sup> O complexo e eficiente aparato de reparação desses danos impede a propagação desses erros, mantendo as células no seu estado normal à medida que se duplicam.<sup>13</sup> Quando esses mecanismos de reparação não atingem seu objetivo e as células descendentes perpetuam o erro, antígenos novos passam a ser expressos na superfície dessas células. Esses antígenos podem corresponder a proto-oncogenes mutados, genes supressores de tumores, glicoproteínas, antígenos produzidos por vírus oncogênicos dentre tantos outros.<sup>15</sup>

Os antígenos novos expressos na superfície das células cujo material genômico foi lesado durante a divisão celular (p. ex., célula tumoral), juntamente com as moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (CMH), são apresentados às células T pelas células apresentadoras de antígenos, e passam a ser reconhecidos pelos receptores das células T como não sendo próprios do organismo (*non-self antigens*). As vantagens da mobilização de células T residem em algumas das suas importantes características: a sua especificidade no reconhecimento de virtualmente qualquer proteína ou fragmento de proteína que seja apresentada por uma célula apresentadora de antígenos, a capacidade de memória imunológica de células T de longa duração geradas a partir do clone inicialmente exposto ao antígeno a ser detectado e eliminado, bem como a adaptabilidade às incontáveis variações de antígenos às quais essas células podem ser apresentadas. Com relação a essa última característica, por exemplo, estima-se que os processos de recombinação somática podem gerar cerca de 10<sup>15</sup> diferentes tipos de receptores de antígenos.<sup>16</sup> Esse enorme repertório potencial é de suma importância na estratégia da imunoterapia do câncer, haja visto o conhecimento já estabelecido de que células tumorais mudam de características (antigênicas inclusive) devido ao processo de evolução clonal ao longo da história

natural da doença em um dado organismo.<sup>17,18</sup> Esse conjunto de mecanismos protetores compõem o que é denominado de vigilância imunológica do câncer, conceito concebido no início do século XX por Paul Ehrlich<sup>19</sup> e formalizado nos anos 50.<sup>20</sup> Longe de ter sido decifrada a contento até o presente momento, a teoria da vigilância imunológica do câncer se mantém viva em função de dados epidemiológicos, sugerindo aumento da incidência de tumores de etiologia não viral em pacientes imunossuprimidos,<sup>21-24</sup> bem como de observações sugerindo melhor sobrevida em pacientes cujos tumores revelam maior infiltração linfocitária.<sup>25-28</sup>

No entanto, o reconhecimento do conjunto CMH-antígeno tumoral pelos receptores das células T não é suficiente para a sua ativação e subsequente destruição da célula que contém o antígeno novo, havendo necessidade de um sinal estimulatório adicional, intermediado principalmente pelas moléculas CD28 e PD-1. No primeiro caso, a molécula CD28 presente na superfície da célula T se liga aos receptores B7-1 (ou CD80) e B7-2 (CD86), presentes na superfície das células apresentadoras de antígenos, com a consequente ativação da célula T. Nesse momento entra em cena o CTLA-4 (do inglês *Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4*), uma molécula que se encontra no citoplasma da célula T em repouso, mas que tão logo haja a ligação entre o receptor da célula T e o conjunto CMH-antígeno tumoral, migra rapidamente para a superfície da célula T e se liga aos receptores B7-1 e B7-2 com maior afinidade do que o CD28, atenuando ou mesmo impedindo a ativação das células T.<sup>29</sup>

No segundo caso, o receptor PD-1, que é uma proteína transmembrana com potente função reguladora negativa das células T,<sup>30</sup> promove o recrutamento da tirosina fosfatase-2 ao interagir com seus ligantes (PD-L1 e PD-L2), causando desfosforilação dos receptores das células T e consequente atenuação dos sinais que levariam ao estímulo, à ativação e à produção de citocinas.<sup>31</sup> Dentre os dois ligantes do PD-1 mencionados acima, o PD-L1 é o mais amplamente expresso por células somáticas, expressão aumentada inclusive pelo processo inflamatório no micro - meio ambiente tumoral.<sup>32</sup>

Um conceito mais contemporâneo da já mencionada complexa interação entre o sistema imune e células tumorais é o da “imunoeedição”. Essa teoria é um refinamento da teoria de vigilância imunológica de acordo com a qual células tumorais são moldadas ou “editadas” na dependência do ambiente imunológico ao qual elas são expostas desde o princípio.<sup>33</sup> Presume-se que a interação entre células imunes e células tumorais se dê em três fases distintas. A primeira é a chamada fase de eliminação, que é a essência da teoria inicial da vigilância imunológica: o encontro dessas duas células levaria, idealmente, à célula tumoral sucumbindo à ação da célula imune depois do reconhecimento de antígenos de superfície como não próprios. Na segunda fase, chamada de fase de equilíbrio, as células imunes são capazes de conter as células tumorais, mas não de extingui-las. Esse conjunto de células tumorais momentaneamente contidas continua a sofrer mutações genéticas, muitas das quais fadadas a garantir um estado de resistência ao ataque das células imunes, levando à terceira e última fase, a do escape imunológico. Nessa fase predominam as células tumorais inerentemente refratárias a qualquer ataque das células imunes. Ressalte-se que todas essas fases presumidamente ocorrem quando os tumores ainda se encontram em dimensões microscópicas, e quando se manifestam clinicamente já o fazem com predomínio absoluto das células refratárias à ação do sistema imune.<sup>33</sup>

### Experiência Clínica com IPCI

São sete os IPCIs atualmente em uso clínico: um inibidor do CTLA-4 (ipilimumabe), três inibidores do PD-1 (pembrolizumabe, nivolumabe e cemiplimabe) e três inibidores do PD-L1 (atezolizumabe, avelumabe, durvalumabe). O primeiro estudo clínico avaliando um IPCI, o receptor CTLA-4, envolveu pacientes com câncer de próstata metastático e revelou resultados pouco animadores.<sup>34</sup> No entanto, foi no contexto do tratamento do melanoma metastático, doença com notória e íntima relação com o sistema imune,<sup>35,36</sup> que essa estratégia de tratamento com IPCI, inicialmente através da inibição do CTLA-4, provou clinicamente o conceito

**Tabela 1.** Seleção de estudos de Fase III avaliando IPCIs em diversos tumores (exceto melanoma).

Sítio Primário (N)	Contexto	Compradores	Desfecho	Resultado Primário	HR (IC95%) p valor	Toxicidade G 3 e 4	Ref.
Cabeça e Pescoço	Metastático, 2ª Linha	Nivolumab vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	7,5 m vs 5,1 m	0,70 (0,51-0,96) p=0,01	13% vs 35%	50
Cabeça e Pescoço	Metastático, 2ª Linha	Peobrolizumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	8,4 m vs 6,9 m	0,8 (0,65-0,98) p=0,01	13% vs 36%	51
Pulmão, NPC	Localmente avançado	Durvalumabe vs Placebo <sup>s</sup>	Sobrevida Global (% ,2 anos)	66% vs 56%	0,68 (0,47-0,99) p=0,0025	30% vs 26%	52
Pulmão, NPCne	Metastático, 1ª Linha	Pembrolizumabe +QTp vs QTp	Sobrevida Global (% , 1 ano)	69% vs 49%	0,49 (0,38-0,64) p<0,001	67% vs 66%	53
Pulmão, NPCe	Metastático, 1ª Linha	Pembrolizumabe + QTp vs QTp	Sobrevida Global (mediana)	16 m vs 11 m	0,64 (0,49-0,85) p<0,001	70% vs 68%	54
Pulmão, NPC	Metastático, 1ª Linha	Pembrolizumabe vs QTp	Sobrevida Livre de Progressão	10 m vs 6 m	0,50 (0,37-0,68) p<0,001	27% vs 53%	55
Pulmão, NPCe	Metastático, 2ª Linha	Nivolumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	9 m vs 6 m	0,59 (0,44-0,79) p<0,001	7% vs 55%	56
Pulmão, NPCne	Metastático, 2ª Linha	Nivolumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	12 m vs 9 m	0,73 (0,59-0,89) p=0,002	10% vs 54%	57
Pulmão, NPC	Metastático, 2ª Linha	Atezolizumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	14 m vs 10 m	0,73 (0,62-0,87) p=0,0003	15% vs 43%	58
Pulmão, NPC	Metastático, 2ª Linha	Pembrolizumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	10 m vs 13 m vs 8,4 m*	0,71 (0,58-0,88)** p=0,008	13% (2 mg/Kg) vs 16% (10 mg/Kg vs 35%)	59
Rim, CC	Metastático, 1ª Linha	Ipilimumabe + Nivolumabe vs ITC	Sobrevida Global (mediana)	Não alcançada vs 33 m	0,63 (0,44-0,89) p<0,001#	46% vs 63%	60
Rim, CC	Metastático, 2ª Linha	Nivolumabe vs Everolimus	Sobrevida Global (mediana)	25 m vs 20 m	0,73 (0,57-0,93) p<0,01	19% vs 37%	61
Carcinoma Urotelial	Metastático, 2ª Linha	Pembrolizumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	10 m vs 7 m	0,73 (0,57-0,91) p=0,002	15% vs 50%	62
Carcinoma Urotelial	Metastático, 2ª Linha	Atezolizumabe vs QTm	Sobrevida Global (mediana)	11 m vs 11 m	0,87 (0,63-1,21) p0,41	20% vs 43%	63
Estômago ou JEG	Metastático, 3ª Linha	Nivolumabe vs Placebo	Sobrevida Global	5 m vs 4 m	0,63 (0,51-0,78)	10% vs 4%	64

QTm - quimioterapia monodroga; QTp - quimioterapia com mais de uma droga; NPCne - não pequenas células, não escamoso; NPCe - não pequenas células, escamoso; CC - células claras; ITC - inibidor de tirosina cinase (Sunitinibe); JEG - junção esôfago-gástrica. <sup>s</sup> - Consolidação após tratamento inicial com quimioterapia e radioterapia associados para doença localmente avançada. \* - 10 m e 13 m foram as medianas de sobrevida dos braços do pembrolizumabe nas respectivas doses de 2 mg/Kg e 10 mg/Kg. \*\* - HR da comparação pembrolizumabe 2 mg/Kg versus QTm; \*\*\* - HR da comparação pembrolizumabe 10 mg/Kg versus QTm. # - benefício restrito aos pacientes de risco intermediário e alto, de acordo com a classificação do Consórcio Internacional (65. HENG); Ref. - Referência; VS - versus.

teórico construído nas últimas décadas.<sup>37</sup> Nesse estudo de Fase III, devidamente precedido de estudos de Fase I<sup>38,39</sup> e de Fase II<sup>40</sup>, 676 pacientes portadores de melanoma maligno metastático sem tratamento prévio foram randomizados de maneira duplo-cega para receberem ipilimumabe (3 mg/kg) + vacina com peptídeo gp100, ipilimumabe + placebo de vacina com peptídeo gp100, ou placebo ipilimumabe + vacina com peptídeo gp100, em uma proporção 3:1:1. A mediana de sobrevida global (desfecho primário do estudo) foi de 10 meses em ambos os braços contendo ipilimumabe, contra 6,4 meses no braço da vacina com peptídeo gp100 (HR 0,66; p=0,003).<sup>37</sup> Resultados semelhantes foram observados em um outro estudo de Fase III envolvendo 502 pacientes comparando a dacarbazina com a associação de dacarbazina + ipilimumabe.<sup>41</sup> A sobrevida global no braço do ipilimumabe foi de 11,2 meses comparado com 9,1 meses no braço controle (HR 0,72; p<0,001). Mais importante do que o aumento da sobrevida mediana observado nesses estudos foi a constatação de que cerca de 20% dos pacientes tratados com ipilimumabe (isoladamente ou em combinação) permanecem sem evidência de doença mesmo uma década após o término do tratamento,<sup>42</sup> observação sem precedentes para essa doença. Esses benefícios, todavia, não parecem ser um efeito de classe, já que um estudo randomizado de Fase III avaliando o tremelimumabe (também um inibidor de CTLA-4) não revelou superioridade quando comparado ao tratamento padrão.<sup>43</sup>

O entusiasmo com os IPCIs para tratamento do melanoma metastático sem tratamento prévio aumentou ainda mais com os resultados de estudos usando inibidores de PD-1. Em um estudo de Fase III com 834 pacientes randomizados em três diferentes braços, o ipilimumabe foi comparado com pembrolizumabe na dose de 10 mg/Kg a cada duas semanas e na dose de 10 mg/Kg a cada três semanas.<sup>44</sup> Com seguimento mediano de 23 meses, a sobrevida mediana não havia sido alcançada em ambos os braços do pembrolizumabe, comparado com 16 meses para o braço do ipilimumabe (HR 0,68; p=0,0009), sugerindo superioridade da estratégia da inibição do PD-1 sobre a inibição do CTLA-4.

Com a constatação de que a inibição do PD-1 parece ter benefícios mais modestos nos paciente previamente tratados com inibidor do CTLA-4,<sup>45</sup> os resultados clínicos promissores da inibição de cada uma dessas vias individualmente nos pacientes não tratados levou à inevitável exploração do papel da inibição combinada de ambas, em uma extraordinária e rápida progressão pelas usuais Fases I/II<sup>46,47</sup> e III<sup>48,49</sup>. O estudo de Fase III, CheckMate067, envolveu 945 pacientes com melanoma maligno metastático sem tratamento prévio, que foram randomizados na proporção 1:1:1 para tratamento com a combinação de ipilimumabe x 4 doses (3 mg/Kg) e nivolumabe (1 mg/Kg), seguido de nivolumabe (3 mg/Kg 2/2 semanas) *versus* nivolumabe isolado (3 mg/Kg 2/2 semanas) + placebo *versus* ipilimumabe x 4 doses (3 mg/Kg) + placebo. Após tempo de seguimento mediano de 36 meses, a mediana de sobrevida global não havia sido alcançada no braço de tratamento combinado, contra 37,6 meses e 19,9 meses, respectivamente, para os braços nivolumabe isolado e ipilimumabe isolado. Essa superioridade em termos de sobrevida global para o tratamento com combinação de drogas veio às custas de significativo aumento da toxicidade (graus 3 e 4: 59% *versus* 28% *versus* 21%, respectivamente, para a combinação de drogas, para o ipilimumabe isolado e para o nivolumabe isolado).<sup>49</sup>

Os resultados iniciais promissores do tratamento do melanoma maligno metastático levou a inúmeros estudos explorando o papel potencial dos IPCIs em praticamente todos os tumores. A Tabela 1 mostra os principais estudos de Fase III envolvendo o uso dessa classe de drogas publicados até o presente momento. Os dados compilados mostram como regra geral que a imunoterapia é efetiva em inúmeros tumores, em diferentes cenários (primeira, segunda ou terceira linhas de tratamento), bem como quando comparado a diferentes regimes terapêuticos (quimioterapia com droga única, quimioterapia com mais de uma droga, inibidores de tirosina cinase e placebo). Outro aspecto importante a ser observado é a consistente redução nos eventos adversos com o uso dos IPCIs usados isoladamente quando comparado aos tratamentos convencionais, o mesmo não podendo ser dito do uso combinado desses agentes.<sup>60</sup>

Há um grande número de estudos publicados na forma de anais de congressos mas que ainda não foram publicados em revista revisada por pares, e por essa razão não foram contemplados nessa revisão. No entanto, pode ser dito que a regra observada nos estudos já publicados se sustenta. Cabe ressaltar que em muitos casos a aprovação acelerada desses medicamentos pelas agências reguladoras americana (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) e europeia (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) tem sido garantida por resultados de estudos de Fase II,<sup>66-68</sup> o que tem sido seguido pela ANVISA.

Um número ainda maior de estudos com esses medicamentos está em curso. Uma busca no endereço eletrônico [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (acesso em 03/02/2019), restringindo os estudos para aqueles ativos mas ainda não recrutando, ativos e recrutando, e ativos e não mais recrutando, revelou 863 estudos avaliando o pembrolizumabe, 795 estudos avaliando o nivolumabe, 17 estudos avaliando o cemiplimabe, 284 estudos avaliando o atezolizumabe, 293 estudos avaliando o durvalumabe, 157 estudos avaliando o avelumabe, 377 estudos avaliando o ipilimumabe, e 135 estudos avaliando o tremelimumabe. Esses números permitem-nos antecipar que ainda teremos muitas mudanças no tratamento do câncer nos próximos anos com a incorporação dessa classe de medicamentos.

### Efeitos Adversos – Novo Paradigma

Não obstante os inquestionáveis benefícios clínicos do tratamento de tumores com a imunoterapia, em particular com os IPCIs, os efeitos adversos são frequentes, múltiplos, potencialmente graves e não relacionados temporalmente com a administração dessas drogas. Com relação a esse último ponto podemos dizer, inclusive, que há uma quebra de paradigma. Contrariamente à previsibilidade dos efeitos adversos com relação ao tempo decorrido desde o uso dos diferentes agentes quimioterápicos convencionais (citopenias, náuseas e vômitos, diarreia, reação infusional, entre outros), os efeitos adversos relacionados à imunoterapia não guardam tal relação, podendo surgir meses após o início do tratamento, inclusive em pacientes que já tiveram seu tratamento descontinuado (Figura 1).

Essa observação torna necessária a estrita vigilância desses pacientes desde o momento inicial do tratamento, sendo sugerido um alto índice de suspeição de toxicidade ao tratamento quando do surgimento de quaisquer sintomas persistentes.

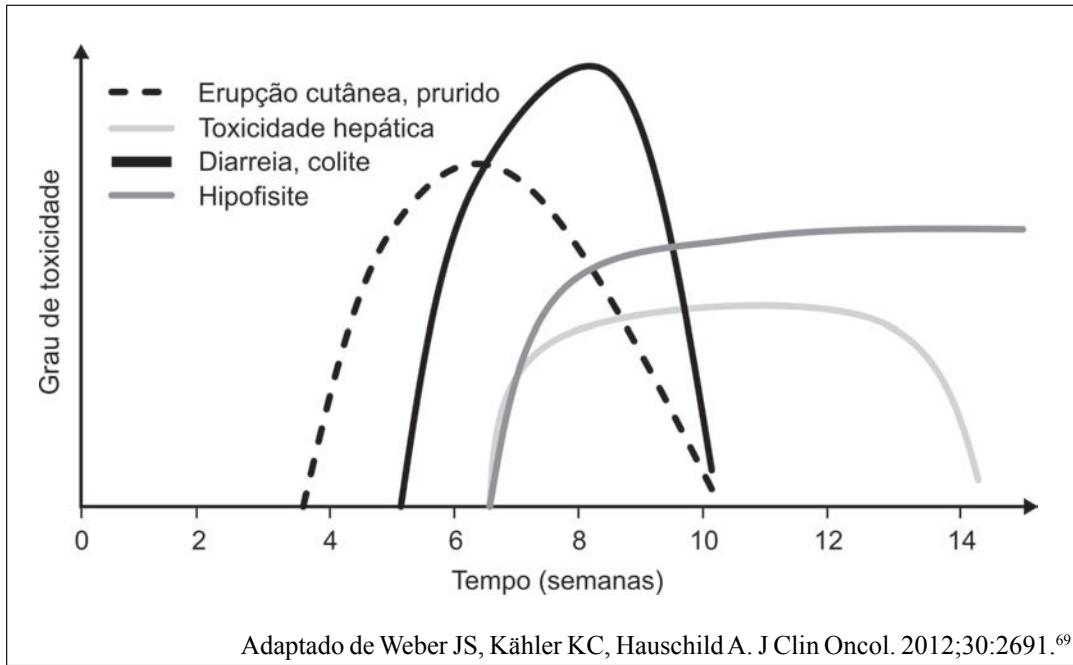
A frequência dos efeitos adversos associada ao uso dos inibidores dos pontos de checagem imunológica tem sido bastante variada nos estudos clínicos publicados até o presente momento. No caso da inibição da CTLA-4, os efeitos adversos são dependentes da dose: 0% para a dose de 0,3 mg/Kg, 5% para dose de 3 mg/Kg e 22% para a dose de 10 mg/Kg.<sup>70,71</sup> Isso difere dos inibidores do PD-1 / PD-L1, cujo perfil de toxicidade não parece ser dependente da dose,<sup>72-74</sup> e como classe apresentam também uma menor frequência de efeitos adversos, quando comparado aos inibidores do CTLA-4,<sup>75</sup> com números favorecendo os inibidores do PD-L1 (Figura 2). Um aspecto interessante, e que ainda precisa ser melhor elucidado, é a observação de que a frequência de efeitos adversos clinicamente significativos parece variar também de acordo com a doença sendo tratada.<sup>77</sup>

Dado o próprio mecanismo de ação dos IPCIs, alguns dos eventos adversos relacionados a essas drogas decorre da ação de células T hiperativas sobre os tecidos normais do organismo, mimetizando o que ocorre nas doenças autoimunes. A Tabela 2 lista os principais efeitos adversos reportados nos estudos de Fase III, ressalva sendo feita de que nem todos os estudos reportam separadamente os efeitos adversos gerais dos efeitos adversos relacionados a eventos autoimunes. Esses eventos adversos mediados por reação imune exagerada merecem atenção especial pela sua frequência e por se manifestarem com sintomas pouco específicos, requerendo alto grau de tirocínio clínico por parte de internistas e especialistas diversos, cabendo lembrar a inexistência de relação temporal previsível para sua ocorrência. Por essas razões, é recomendável a leitura de revisões publicadas sobre esse tema.<sup>76</sup>

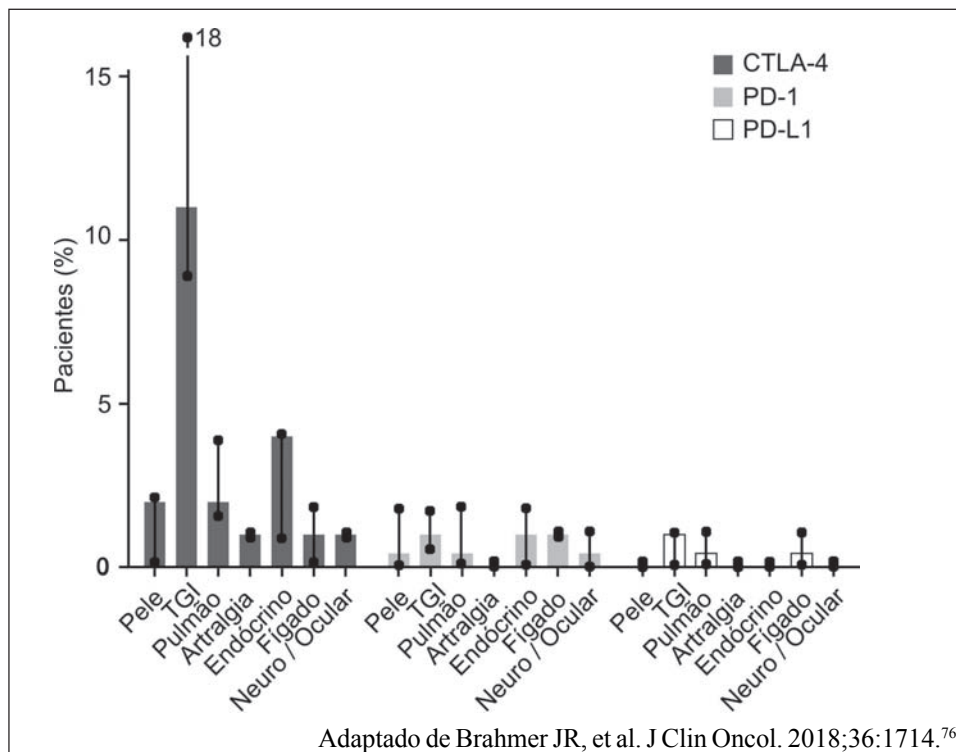
### Considerações Finais

Estamos apenas na alvorada dessa nova era da imunoterapia do câncer, havendo ainda um longo

**Figura 1.** Cinética de aparecimento dos efeitos adversos imunomediados.



**Figura 2.** Distribuição de eventos adversos para todos os tipos detumor observados nos principais estudos clínicos avaliando os inibidores de ponto de checagem imunológica usados isoladamente.



**Tabela 2.** Efeitos adversos reportados nos principais estudos de Fase III.

Estudo	Droga	Todos os Graus de Toxicidade (%)	Graus 3 e 4 (%)	Principais Efeitos Adversos Graus3 e 4 (%)	Descontinuidade por Toxicidade (%)
CheckMate141 50	Nivolumabe	59	13	Hipotireoidismo (8), pneumonite (2), fadiga (2), anemia (1).	Não reportado
KEYNOTE-040 51	Pembrolizumabe	63	13	Erupção cutânea (2), hipotireoidismo (<1), pneumonite (<1), fadiga (2), diarreia (2).	5
PACIFIC 52	Durvalumabe	97	30	Pneumonia (4), dispneia (2), anemia (3), pneumonite(3).	15
KEYNOTE-189 53	Pembrolizumabe	100	67	Anemia (16), fadiga (6), diarreia (5), náusea (4), vômito (4), neutropenia (16), dispneia (4).	20
KEYNOTE-407 54	Pembrolizumabe	98	70	Neutropenia (23), anemia (16), plaquetopenia (7), diarreia (4), fadiga (3), anorexia (2).	16
KEYNOTE-024 55	Pembrolizumabe	73	27	Diarreia (4), erupção cutânea (4), pneumonite (3), colite (1).	5
CheckMate 017 56	Nivolumabe	58	7	Pneumonite (5), fadiga (1), hipotireoidismo (4), erupção cutânea (4), anorexia (1), leucopenia (1).	3
CheckMate 057 57	Nivolumabe	69	10	Fadiga (1), náusea (1), diarreia (1).	5
OAK 58	Atezolizumabe	64	15	Fadiga (14), náusea (9), anorexia (9), astenia (8).	8
KEYNOTE-010* 59	Pembrolizumabe 2 mg/Kg	63	13	Pneumonite (2/2), fadiga (1/2), erupção cutânea (1/2),	4 (2 mg/Kg)
	Pembrolizumabe 10 mg/Kg	66	16	anorexia (1/<1), náusea (<1/1), anemia (1/<1),pancreatite (1/0).	5 (10 mg/Kg)
CheckMate 214 60	Ipilimumabe + Nivolumabe	93	46	Diarreia (4), fadiga (4), aumento de lipase (10), erupção cutânea (1), hipotireoidismo (<1).	22
CheckMate 025 61	Nivolumabe	79	19	Fadiga (2), anemia (2), diarreia (1), pneumonite (1).	8
KEYNOTE-045 62	Pembrolizumabe	61	15	Pneumonite (2), colite (1), diarreia (1), fadiga (1).	5
IMvigor211 63	Atezolizumabe	75	Não reportado	Fadiga (2), anemia (2), astenia (2).	6
ATTRACTION-2 64	Nivolumabe	43	10	Diarreia (1), fadiga (1), anorexia (1), elevação de AST (1).	3

\* Frequência de efeitos adversos graus 3 e 4 reportados nas diferentes doses em mg/Kg (2/10).



caminho a ser percorrido até respondermos várias das perguntas hoje sendo exploradas em estudos clínicos, tais como: qual a melhor droga e a melhor dose a ser empregada, qual a melhor combinação a ser usada (com outros agentes imunoterápicos bem como com agentes quimioterápicos convencionais), qual a duração ideal desses tratamentos e, por fim, quais são os pacientes que têm maior probabilidade de se beneficiarem do tratamento. No tocante a esse último questionamento, por exemplo, ainda paira controvérsia e falta de padronização no uso de marcadores preditivos de resposta.<sup>78</sup> Esse quesito específico é de grande importância não só para evitarmos exposição fútil aos não respondedores, mas também para mitigar e otimizar a custo-efetividade dessa estratégia, haja vista a escalada sem precedentes dos custos do tratamento antineoplásico na última década.<sup>79</sup> Apesar de todos esses desafios, a incorporação dos IPCIs no arsenal terapêutico das neoplasias malignas abre, de fato, um novo tempo na oncologia clínica com perspectivas extraordinárias.

## Referências

1. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. *Am J Medical Sciences*. 1893;105:487.
2. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957;147:258.
3. Isaacs A, Lindenmann J, Valentine RC. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957;147:268.
4. Graham JB, Graham RM. The effect of vaccine on cancer patients. *Surg Gynecol Obstet*. 1959;109:131.
5. Old LJ, Clarke DA, Benacerraf B. Effects of bacillus Calmette-Guérin infection on transplanted tumours in the mouse. *Nature* 1959;184:291.
6. Miller JF, Mitchell GF, Weiss NS. Cellular basis of the immunological defects in thymectomized mice. *Nature* 1967;214:992.
7. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med*. 1973;137:1142.
8. Zinkernagel RM, Dorothy PC. Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 1974;248:701.
9. Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol*. 1975;5:117.
10. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411.
11. Anderson MS, Su MA. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:247.
12. Hogquist KA, Baldwin TA, Jameson SC. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:772.
13. Lindahl T, Wood RD. Quality control by DNA repair. *Science* 1999;286:1897.
14. Preston RJ. Mechanistic data and cancer risk assessment: the need for quantitative molecular endpoints. *Environ Mol Mutagen*. 2005;45:214.
15. Stoler DL, Chen N, Basik M, et al. The onset and extent of genomic instability in sporadic colorectal tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:15121.
16. Davis MM, Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature* 1988;334:395.
17. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature* 2012;481:306.
18. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366:2455.
19. Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors: the first theories. *Oncotarget* 2017;8:7175.
20. Burnet M. Cancer - a biological approach. III. Viruses associated with neoplastic conditions. *Br Med J*. 1957;1:841.
21. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996;61:274.
22. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995;60:1485.
23. Pham SM, Kormos RL, Landreneau RJ, et al. Solid tumors after heart transplantation: lethality of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995 Dec;60(6):1623-6.
24. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer*. 1995;60:183.
25. Clemente CG, Mihm Jr MC, Bufalino R, et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996;77:1303.
26. Rilke F, Colnaghi MI, Cascinelli N, et al. Prognostic significance of HER2/neu expression in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *Int J Cancer* 1991;49:44.
27. Lipponen PK, Eskelinen MJ, Jauhiainen K, et al. Tumor infiltrating lymphocytes as an independent prognostic factor in transitional cell bladder cancer. *Eur J Cancer*. 1992;29A:69.

28. Naito Y, Saito K, Shiiba K, et al. CD8+ T cells infiltrated with cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998;58:3491.
29. Chambers CA, Kuhns MS, Egen JG, Allison JP. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:565.
30. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol.* 2013;14:1212.
31. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677.
32. Ribas A. Adaptive immune resistance: how cancer protects from immune attack. *Cancer Discov.* 2015;5:915.
33. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoeediting: from immuno-surveillance to tumor scape. *Nat Immunol.* 2002;3:991.
34. Small EJ, Tchekmedyian NS, Rini B, et al. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1810.
35. Mignogna C, Scali E, Camastra C, et al. Innate immunity in cutaneous melanoma. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42:243.
36. van der BRUGGEN, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991;254:1643.
37. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711.
38. Tchekmedyian S, Glasby J, A Korman A, et al. MDX-010 (human anti-CTLA4): A phase I trial in malignant melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 21:15a,2002, (abstr 56).
39. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:4712-17.
40. Maker AV, Yang JC, Sherry RM, et al. Inpatient dose escalation of anti-CTLA4 antibody in patients with metastatic melanoma. *J Immunother.* 2006;29:455-63.
41. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517.
42. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:1889.
43. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:616.
44. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab *versus* ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017;390:1853.
45. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab *versus* chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:375.
46. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:122.
47. Callahan MK, Kluger H, Postow MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced melanoma: updated survival, response, and safety data in a phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol.* 2018;36:391.
48. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23.
49. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1345.
50. Ferris RL, Blumenschein Jr G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2016;375:1856.
51. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab *versus* methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393:156.
52. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379:2342.
53. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078.
54. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040.
55. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab *versus* chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823.
56. Brahmer J, Rackamp KL, Baas P, et al. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123.
57. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627.
58. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, 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;389:255.

59. Herbst RS, Kim D-W, Felip E, et al. Pembrolizumab *versus* docetaxel for previously treated PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540.
60. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1277.
61. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803.
62. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1015.
63. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748.
64. Kang Y-K, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2464.
65. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14:141.
66. Balar AV, Galsky MD, Rosemberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;390:848.
67. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18:1483.
68. Kaufman HL, Russel J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1374.
69. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30:2691.
70. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomized, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. 2010;11:155.
71. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter, single-arm phase II study. *Ann Oncol*. 2010;21:1712.
72. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28:3167.
73. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2443.
74. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:4311.
75. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014;32:1020.
76. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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;36:1714.
77. Sukari A, Nagasaka M, Alhasan R, et al. Cancer site and adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a retrospective analysis of real-life experience at a single institution. *Anticancer Res*. 2019;39:781.
78. Evans M, O'Sullivan B, Smith M, Taniere P. Predictive markers for anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small cell lung cancer-where are we? *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7:682.
79. Dranitsaris G, Zhu X, Adunlin G, Vincent MD. Cost effectiveness vs affordability in the age of immunology cancer drugs. *Exp Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18:351.