

**A EFICÁCIA DO INIBIDOR DE PD-1
PEMBROLIZUMABE ISOLADAMENTE OU EM
COMBINAÇÃO COM QUIMIOTERAPIA BASEADA
EM PLATINA EM PRIMEIRA LINHA NOS
PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DE
CÉLULAS NÃO PEQUENAS METASTÁTICO COM
ALTA EXPRESSÃO DE PD-L1**

EMILI GALVANI DE MENEZES AYOUB

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Thiago Bueno de Oliveira

Co-orientador: Dr. Helano Carioca de Freitas

São Paulo

2024

Ayoub, Emili Galvani de Menezes.

A eficácia do inibidor de PD-1 Pembrolizumabe isoladamente ou em combinação com quimioterapia baseada em platina em primeira linha nos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas metastático com alta expressão de PD-L1.. / Emili Galvani de Menezes Ayoub. São Paulo, 2024.

73f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Dr. Thiago Bueno de Oliveira.

1. Câncer de pulmão não pequenas células, 2. Alta expressão de PD-L1, 3. Imunoterapia

CDU 616

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Emili Galvani de Menezes Ayoub

Título: A eficácia do inibidor de PD-1 Pembrolizumabe isoladamente ou em combinação com quimioterapia baseada em platina em primeira linha nos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas metastático com alta expressão de PD-L1.

Aprovado em: 30/09/2024

Banca examinadora:

Orientador: Dr. Thiago Bueno de Oliveira

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Co -orientador: Dr. Helano Carioca de Freitas

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Jefferson Luiz Gross

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Gustavo Faibischew Prado

Instituição: Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Membro da banca: Dr. Pedro Exman

Instituição: Hospital Alemão Oswaldo Cruz

"É o meu desejo mais sério que alguns de vocês continuem a fazer o trabalho científico e mantenham a ambição e a determinação de fazer uma contribuição permanente para a ciência."

Marie Curie

DEDICATÓRIA

A **Deus**, pela presença constante em minha vida.

Aos meus pais, **José e Roseli**, por proporcionarem condições que me permitiram buscar meu caminho. Aos meus irmãos, **Caio e Othonn**, por torcerem por todas as minhas conquistas.

Ao meu parceiro de vida, **Diderot**, por dedicar seu tempo e amor para me apoiar nessa jornada. Obrigada pelo ambiente calmo e seguro que me permite enfrentar todos os desafios com a certeza de acolhimento e apoio.

Ao motivo de tudo que me cerca, **Vittore**. Filho, sua chegada em minha vida me fez mais forte e vulnerável ao mesmo tempo. Você é minha força para buscar as conquistas e também a raiz que me puxa para o que realmente importa nesta vida.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer o apoio e a colaboração de diversas pessoas que me apoiaram e colaboraram nessa trajetória.

Primeiramente, quero de expressar minha gratidão ao meu orientador, **Dr. Thiago Bueno de Oliveira**, por sua orientação, paciência e conhecimento compartilhado. Também sou imensamente grata ao meu coorientador, **Dr. Helano Carioca de Freitas**, pela sua assistência inestimável, por sempre estar disponível para esclarecer dúvidas e por fornecer uma perspectiva adicional que enriqueceu significativamente esta pesquisa. A minha trajetória profissional na oncologia foi enriquecida por esse encontro com profissionais que admiro e de reconhecida relevância na área.

Quero mencionar a contribuição fundamental dos **pacientes** que foram incluídos neste estudo. A jornada de vocês contribuirá no aprimoramento do tratamento de muitos.

Agradeço ainda aos meus **colegas e amigos**, que me apoiaram de diversas formas, seja oferecendo conselhos técnicos, apoio emocional ou simplesmente estando presentes durante os momentos mais desafiadores.

RESUMO

Ayoub EGM. **A eficácia do inibidor de PD-1 Pembrolizumabe isoladamente ou em combinação com quimioterapia baseada em platina em primeira linha nos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas metastático com alta expressão de PD-L1.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introdução: Apesar das evidências sobre a eficácia da imunoterapia, isolada ou associada a quimioterapia baseada em platina, no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células metastático com PD-L1 $\geq 50\%$, a exploração de dados de mundo real na população brasileira é escassa. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia baseada em platina ou isoladamente em primeira linha nos pacientes com câncer de pulmão não pequenas metastático com alta expressão de PD-L1, na população brasileira, em um centro especializado em câncer. **Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional, unicêntrico, com análise de prontuário de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas metastático com PD-L1 $\geq 50\%$, atendidos no AC Camargo Cancer Center de janeiro de 2016 a setembro de 2023. **Resultados:** 57 pacientes foram incluídos. A sobrevida global (SG) mediana foi de 45,9 meses. No braço da quimioterapia associada a imunoterapia a SG mediana foi de 27,9 meses (IC 95% 10,2-36,3). No braço de tratamento com imunoterapia isolada, a SG mediana foi de 36,8 meses (IC 95% 20,9-NA). Não houve diferença estatística entre os braços, com $p=0,17$. O tempo até o próximo tratamento (TTNT) mediano foi de 14,5 meses (IC 95% 7,15 – 29,7). O grupo da combinação apresentou uma mediana de TTNT de 15,6 meses e (IC 95% 5,05-NA) e o grupo da imunoterapia isolada de 11,9 meses (IC 95% 6,66-NA), $p=0,76$. Em relação aos eventos adversos graves, ocorreu em 25% no grupo da combinação e em 19% no grupo da imunoterapia isolada e 20% e 14% dos pacientes, respectivamente interromperam o tratamento. **Conclusão:** A imunoterapia com Pembrolizumabe, combinada com quimioterapia baseada em platina ou isolada, mostrou eficácia comparável em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células metastático e alta expressão de PD-L1, sem diferenças estatísticas significativas na sobrevida global e no tempo até o próximo tratamento. Eventos adversos graves foram semelhantes e manejáveis nas duas modalidades de tratamento. A heterogeneidade da população brasileira ressalta a necessidade de abordagens personalizadas para otimizar os resultados clínicos.

Descritores: Câncer de pulmão não pequenas células. Alta expressão de PD-L1. Imunoterapia

ABSTRACT

Ayoub EGM. **The efficacy of the PD-1 inhibitor Pembrolizumab alone or in combination with first-line platinum-based chemotherapy in patients with metastatic non-small cell cancer with high PD-L1 expression.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introduction: Although there is evidence regarding the efficacy of immunotherapy, whether alone or in combination with platinum-based chemotherapy, in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 > 50%, the exploration of real-world data in the Brazilian population is still limited. **Objective:** To evaluate the efficacy of Pembrolizumab in combination with platinum-based chemotherapy or alone as first-line treatment in patients with metastatic non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression in the Brazilian population at a specialized cancer center. **Methods:** Retrospective, observational, single-center study, with analysis of medical records of patients with metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 > 50%, treated at AC Camargo Cancer Center from January 2016 to September 2023. **Results:** 57 patients were included. The median overall survival (OS) was 45.9 months. In the chemotherapy plus immunotherapy arm, the median OS was 27.9 months (95% CI 10.2-36.3). In the monotherapy arm, the median OS was 36.8 months (95% CI 20.9-NR). There was no statistical difference between the arms, with $p=0.17$. The median time to next treatment (TTNT) was 14.5 months (95% CI 7.15–29.7). The combination group had a median TTNT of 15.6 months (95% CI 5.05-NR) and the monotherapy group had 11.9 months (95% CI 6.66-NR), $p=0.76$. Regarding serious adverse events, they occurred in 25% of the combination group and in 19% of the monotherapy group, with 20% and 14% of patients, respectively, discontinuing treatment. **Conclusion:** Immunotherapy with Pembrolizumab, combined with platinum-based chemotherapy or used alone, showed comparable efficacy in patients with metastatic non-small cell lung cancer and high PD-L1 expression, with no statistically significant differences in overall survival and time to next treatment. Serious adverse events were similar and manageable in both treatment modalities. The heterogeneity of the Brazilian population highlights the need for personalized approaches to optimize clinical outcomes.

Keywords: Non-small cell lung cancer. High expression of PD-L1. Immunotherapy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	O mecanismo de ação dos inibidores de checkpoints.....	6
Figura 2.	Distribuição das alterações genômicas na população PD-L1 $\geq$ 50%..	17
Figura 3.	Sobrevida global geral.....	23
Figura 4.	Sobrevida global conforme tipo de tratamento.....	24
Figura 5.	Sobrevida global conforme expressão de PD-L1.....	26
Figura 6.	Sobrevida global conforme carga tabágica.....	26
Figura 7.	Sobrevida global conforme performance status (ECOG)	27
Figura 8.	Sobrevida global conforme comorbidades.....	27
Figura 9.	Sobrevida global conforme sítios de metástases.....	28
Figura 10.	Sobrevida global conforme IMC, < 30 ou > 30.....	28
Figura 11.	Sobrevida global conforme tipo histológico.....	29
Figura 12.	Tempo até o próximo tratamento global.....	30
Figura 13.	Tempo até o próximo tratamento conforme PD-L1.....	30
Figura 14.	Tempo até o próximo tratamento conforme a carga tabágica.....	31
Figura 15.	Tempo até o próximo tratamento conforme ECOG.....	31
Figura 16.	Tempo até o próximo tratamento conforme comorbidades.....	32
Figura 17.	Tempo até o próximo tratamento conforme IMC.....	32
Figura 18.	Tempo até o próximo tratamento conforme histologia.....	33
Figura 19.	Tempo até o próximo tratamento conforme os tipos de tratamento....	33
Figura 20.	Distribuição dos pacientes conforme eventos adversos grau 1-2 e 3-4 nos grupos de tratamento de quimioterapia combinada com imunoterapia (QT+IO) e imunoterapia isolada (IO).....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Dados de eficácia do Pembrolizumabe isolado na primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células metastático, PD-L1>50%.....	8
Tabela 2.	Estudos de eficácia do Pembrolizumabe combinado com quimioterapia ou isolado na primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado.....	10
Tabela 3.	Características dos pacientes EGFR, ALK e ROS1 negativos.....	18
Tabela 4.	Características dos pacientes PD-L1 de 50-89% e 90-100%.....	20
Tabela 5.	Distribuição das mutações entre os pacientes com PD-L1 de 50-89% e 90-100%	22
Tabela 6.	Sobrevida global conforme os grupos.....	25
Tabela 7.	Distribuição dos pacientes conforme evento adverso grau 3-4.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALK	Quinase do linfoma anaplásico
CEC	Carcinoma espinocelular
CPNPC	Câncer de pulmão não pequenas células
CPPC	Câncer de pulmão pequenas células
EGFR	Fator de crescimento epidérmico
EUA	Estados Unidos da América
IHQ	Imuno histoquímica
IMC	Índice de massa corporal
IO	Imunoterapia
KEAP1	Kelch-like ECH-associated protein 1 (Sem tradução)
MET	Transição mesenquimal epitelial (do inglês <i>Mesenchymal epithelial transition</i>)
NA	Não atingido
NGS	Sequenciamento de próxima geração (do inglês <i>Next generation sequencing</i>)
NK	Exterminador natural (do inglês <i>Natural Killer</i>)
NTRK	Receptor neurotrófico de tirosina quinase (do inglês <i>Neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>)
PD-L1	Ligante de morte programado 1 (do inglês <i>Programmed death-ligant 1</i>)
PD-1	Proteína de morte celular programada (do inglês <i>Programmed cell death protein 1</i>)
PS	Condição de desempenho (do inglês <i>Performance status</i>)
QT	Quimioterapia
RET	Reorganizado durante a transfecção
ROS1	Oncogene 1 de c-ROS
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SNC	Sistema nervoso central
STK11	Serina-treonina cinase 11
TMB	Carga de mutação tumoral (do inglês <i>Tumor mutation burden</i>)

TPS	Pontuação de proporção tumoral (do inglês <i>Tumor proportion score</i>)
TRO	Taxa de resposta objetiva
TTNT	Tempo até o próximo tratamento (do inglês <i>Time to next treatment</i>)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	2
2.1. Objetivo geral.....	2
2.2. Objetivos específicos.....	2
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
3.1. A epidemiologia do câncer de pulmão.....	3
3.2. Os fatores de risco do câncer de pulmão.....	3
3.3. Os tipos histológicos do câncer de pulmão.....	4
3.4. O tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado.....	5
3.5. A era da imunoterapia.....	6
3.6. O PDL1, um biomarcador.....	7
3.7. O Pembrolizumabe.....	7
3.8. A combinação de quimioterapia com imunoterapia.....	9
3.9. A imunoterapia isolada em pacientes com alta expressão de PDL1.....	10
3.10. Possíveis preditores de resposta a imunoterapia.....	11
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
4.1. Delineamento do estudo.....	14
4.2. Procedimentos do estudo	14
4.3. Critérios de inclusão e exclusão	15
4.4. Análise estatística.....	15
5. RESULTADOS.....	17
5.1. Características dos pacientes	17
5.2. Características do tratamento.....	22
5.3. Análise de sobrevida global.....	23
5.4. Análise de sobrevida global entre os grupos.....	24

5.5. Tempo até o próximo tratamento.....	29
5.6. Eventos adversos.....	34
6. DISCUSSÃO	36
7. LIMITAÇÕES E IMPACTO NA PRÁTICA CLÍNICA.....	43
8. CONCLUSÕES.....	44
9. REFERÊNCIAS.....	45

ANEXOS

Anexo 1. TNM - AJCC 8a edição

Anexo 2. Escala ECOG.

Anexo 3. Carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é uma das neoplasias malignas mais frequentes e letais em todo o mundo. Sua incidência acompanha as tendências do tabaco, o principal fator de risco para seu desenvolvimento. No fim do século XX o câncer de pulmão tornou-se uma das principais causas de morte evitável (Haslam & Prasad, 2019). Recentes avanços em diagnóstico, tratamento cirúrgico e radioterapia, além do desenvolvimento de novos agentes sistêmicos têm impactado positivamente nos resultados dos pacientes nos últimos anos.

O câncer de pulmão engloba diversas doenças dentro de uma mesma classificação. Atualmente, para uma intervenção mais assertiva, a estratégia de tratamento inclui a pesquisa de *driver mutations* (“mutações carreadoras”) e a expressão de PD-L1 (*programmed death-ligant 1*) (Norum & Nieder, 2018). Tanto o tratamento direcionado para as alterações genômicas como a imunoterapia revolucionaram o tratamento do câncer de pulmão.

Estima-se que 42% dos pacientes serão elegíveis para receber a imunoterapia (IO). O uso dos inibidores de checkpoint (“inibidores de ponto de verificação”), como o Pembrolizumabe, foi avaliado em pacientes com alta expressão de PD-L1, especialmente em estudos clínicos como o KEYNOTE-024, que estabeleceu o benefício do Pembrolizumabe como tratamento de primeira linha em tumores com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ (Reck et al., 2019).

Estudos recentes como o KEYNOTE-189 e KEYNOTE-407 demonstraram a eficácia da combinação de quimioterapia baseada em platina com imunoterapia na primeira linha de tratamento sistêmico, na histologia não escamosa ou escamosa, respectivamente, independente da expressão de PD-L1 (Paz-Ares et al., 2020; Rodríguez-Abreu et al., 2021).

Alguns fatores foram estudados para compreender a relação com a resposta a imunoterapia, como melhores desfechos nos pacientes com histórico de tabagismo e tumores com alta carga mutacional tumoral e piores resultados associados a mutações genéticas específicas (Gainor et al., 2020).

Apesar dos avanços ainda há desafios na escolha do tratamento ideal para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), especialmente na população brasileira que possui características próprias.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia do inibidor de PD-1 Pembrolizumabe isoladamente ou em combinação com quimioterapia baseada em platina em primeira linha nos pacientes com câncer de pulmão não pequenas metastático com alta expressão de PD-L1. O estudo visa analisar essa eficácia na população brasileira atendida em um centro especializado em câncer.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Objetivo primário:

Comparar retrospectivamente os desfechos de sobrevida global (SG) em pacientes com CPNPC metastático com alta expressão de PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) tratados com Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia baseada em platina *versus* isolado.

- Objetivos secundários:

- Avaliar o tempo até o próximo tratamento (TTNT) em pacientes com CPNPC metastático com alta expressão de PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) tratados com Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia baseada em platina ou isolado.
- Analisar as características clínicas e tumorais da população brasileira com CPNPC com alta expressão de PD-L1.
- Avaliar o perfil de toxicidade associada ao uso de Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia baseada em platina ou isolado.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão é o segundo mais incidente e a principal causa de morte por câncer tanto para homens como para mulheres no mundo, com aproximadamente 2,2 milhões de novos casos e 1,79 milhões de mortes em 2020 (Sung et al., 2021).

Em 2022, nos Estados Unidos da América (EUA), dados da *American Cancer Society* (“Sociedade Americana de Câncer”) estimaram a ocorrência de aproximadamente 236,000 novos casos e 130,000 mortes por câncer de pulmão (American Cancer Society, n.d.).

No Brasil, para o ano de 2023 foram estimados 704 mil novos casos de câncer. O câncer de pulmão é o terceiro mais incidente entre os homens e o quarto entre as mulheres. Em uma comparação entre as regiões do Brasil, o câncer de pulmão é o mais incidente em homens na região sul, 24,19/100 mil homens (Santos et al., 2023).

3.2 OS FATORES DE RISCO DO CÂNCER DE PULMÃO

Os atuais conhecimentos sobre a carcinogênese mostram que o câncer ocorre como resultado do acúmulo de alterações na estrutura ou expressão de determinados genes, provocadas por diversos mecanismos capazes de induzir mutações. No caso do câncer de pulmão, os fatores externos ambientais desempenham um papel mais relevante em relação aos outros tipos de cânceres (Vicent T. DeVita et al., 2023).

A exposição ao tabaco é o principal fator etiológico responsável pelo câncer de pulmão, ocorrendo em aproximadamente 80 a 90% dos casos. Mais de 5300 compostos foram identificados na fumaça do tabaco, sendo múltiplos carcinógenos, a maioria pertencente a três principais grupos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas e nitrosaminas. A nicotina participa da carcinogênese através da nitrosação, que como resultado produz as nitrosaminas específicas do tabaco e também está relacionada ao abuso e dependência dos derivados do tabaco (Vicent T. DeVita et al., 2023).

No Brasil, 9,3% dos adultos são fumantes (Ferreira Pereira¹ et al., 2024). As tendências geográficas, sociais e temporais de incidência do câncer de pulmão estão relacionadas ao consumo de cigarro. O câncer de pulmão é o mais fortemente associado com o tabagismo do que câncer em outros sítios. Dentro de uma mesma região pode haver uma variação nas taxas de câncer de pulmão, o que reflete amplamente a maturidade da epidemia de tabaco e os diferenciais nos padrões históricos de exposição ao tabaco, incluindo a intensidade e duração do tabagismo, tipo de cigarros e grau de inalação (American Cancer Society, n.d.).

O tabagismo passivo também está relacionado ao câncer de pulmão, o risco para desenvolvimento da doença é 17% maior em pessoas que convivem com tabagistas em relação aos que não convivem. Outro fator de risco é a exposição ocupacional, sendo ao asbesto a mais comumente relacionada ao câncer de pulmão, também se inclui outras exposições ocupacionais específicas, como fabricação de borracha, pavimentação, cobertura e limpeza de chaminés. Outros fatores de risco são as exposições a metais, como o cromo, cádmio e arsênico, produtos químicos orgânicos, radiação, poluição do ar, exaustão de diesel e fatores genéticos (American Cancer Society, n.d.).

3.3 OS TIPOS HISTOLÓGICOS DO CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão é dividido em 2 grupos, o câncer de pulmão não pequenas células e o câncer de pulmão de pequenas células (CPNPC). O CPNPC representa cerca de 75 a 80% de todos os cânceres de pulmão, dentre esses dividem-se em 2 grupos, o carcinoma não escamoso (incluindo adenocarcinoma, carcinoma de grandes células e outros subtipos) e o carcinoma de células escamosas, também chamado de carcinoma epidermóide (Vicent T. DeVita et al., 2023).

O adenocarcinoma é o subtipo de CPNPC mais comum. É predominante em não fumantes e é um tipo de tumor com alta carga mutacional. Aproximadamente 75% apresentam *drivers genes mutations* (“mutações genéticas condutoras”) que ativam vias de proliferação, sobrevivência celular e resposta a estresse oxidativo. O carcinoma de células escamosas é a segunda histologia mais frequente e é mais frequentemente associado ao tabagismo (Vicent T. DeVita et al., 2023).

3.4 O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS AVANÇADO

No Brasil, apenas 15% dos pacientes com câncer de pulmão são diagnosticados em estágios iniciais (Ferreira Pereira¹ et al., 2024). A maior parte dos pacientes terá o diagnóstico com a doença avançada e consequente com reduzido potencial de cura e menor sobrevida.

Pacientes com CPNPC com doença à distância, são tratados com terapia sistêmica, objetivando redução dos sintomas e aumento de sobrevida com qualidade de vida. Até 2016, as combinações com quimioterapia eram o padrão de tratamento na primeira linha, pois quando comparadas com *best supportive care* (“cuidados de suporte”) tiveram modesto benefício em sobrevida global, de 1,5 meses e ganhos significativos em controle de sintomas. Em estudos pivotais, a poliquimioterapia baseada em platina demonstrou eficácia, com taxas de resposta de 18% a 35%, sobrevida livre de progressão (SLP) de 3 a 6 meses e SG de 8 a 12 meses (Vicent T. DeVita et al., 2023).

Os regimes mais utilizados são combinações de platinas, Cisplatina e Carboplatina combinados com os taxanos, Paclitaxel, Nabpaclitaxel, ou Docetaxel, ou com Vinorelbine, Etoposide, Pemetrexede ou Gencitabina. A escolha do quimioterápico como agente único ou em associações é individualizada, a depender da *performance status* (“condição de desempenho”) do paciente (Vicent T. DeVita et al., 2023).

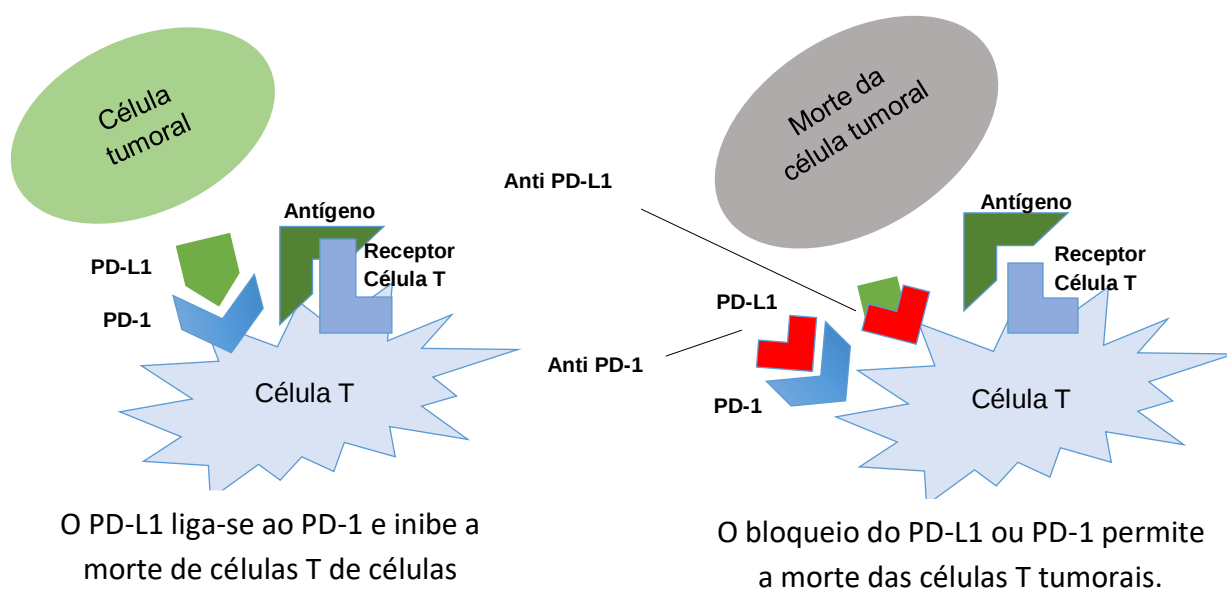
Uma melhor compreensão das vias moleculares levou ao desenvolvimento de agentes que visam vias moleculares específicas em células malignas a partir do início dos anos 2000. O câncer de pulmão ingressou na era da medicina personalizada a partir da identificação da ativação oncogênica de tirosina quinases na doença avançada, como as mutações em EGFR e fusão de ALK e ROS1 (Vicent T. DeVita et al., 2023).

A triagem de mutações condutoras, chamadas de *driver mutations* faz parte da investigação diagnóstica principalmente nos adenocarcinomas. Um estudo americano, o *Lung Cancer Mutation Consortium* (“Consórcio de mutação do câncer de pulmão”), analisou 10 genes em tumores de 733 pacientes, identificando pelo menos uma mutação *driver* em 64% dos casos. Entre os 260 pacientes com mutação *driver* que receberam tratamento direcionado a sobrevida média foi de 3,5 anos. Nos 318 pacientes com mutação *driver* que não receberam terapia direcionada, a sobrevida média foi de 2,4 anos e entre os 360 pacientes sem mutação *driver*, a sobrevida média foi de 2,1 anos. Esse e em outros estudos, ressalta-se o potencial benefício clínico e a utilidade prognóstica fornecida pela pesquisa do perfil molecular no câncer

de pulmão (Kris et al., 2014). Porém, apenas uma pequena proporção de pacientes terá essas mutações. Em pacientes que não possuem mutações *driver*, as opções de tratamento eram até então limitadas à quimioterapia citotóxica.

3.5 A ERA DA IMUNOTERAPIA

Um denso entendimento das interações imunes tumorais e desenvolvimento da imunoterapia inaugurou uma nova era no tratamento do câncer de pulmão, através da inibição de *checkpoints*. O PD1 é uma proteína expressa nas células T, NK (*natural killer*) e dendríticas de característica inibitória. O PD1 liga-se ao ligante de PD1, conhecido como PDL1, que é expresso na superfície de diversos tecidos e nas células tumorais. Essa ligação suprime as células T por meio de um ciclo de *feedback* (“retorno”) negativo, levando à evasão da resposta imune (Davis & Patel, 2019).



Fonte: Adaptado de Vicent T. DeVita et al., 2023.

Figura 1 - O mecanismo de ação dos inibidores de checkpoints.

3.6 O PDL1, UM BIOMARCADOR

Alguns estudos encontraram uma correlação entre resposta clínica e expressão de PDL1, o tornando um biomarcador preditivo. Quanto melhor a seleção dos pacientes por expressão de PDL1, maior a magnitude do benefício da imunoterapia em relação a resposta tumoral e sobrevida. Embora respostas significativas e duradouras sejam alcançadas em alguns pacientes, uma parcela desses não apresenta resposta. Assim, biomarcadores preditivos de sensibilidade e resistência ao bloqueio de ponto de verificação são necessários (Davis & Patel, 2019).

A expressão de PD-L1 pode ser detectada usando ensaios de imuno-histoquímica (IHC) para clones de anticorpos para a proteína PD-L1. Vários clones foram estudados para o desenvolvimento dos testes clínicos de PD-L1, eles não fornecem os mesmos resultados. Comparativamente, os estudos validaram 3 testes, o 22C3, SP142 e 28-8, estes testes são intercambiáveis. Os testes SP 142 e 73-10 são significativamente diferentes. O anticorpo monoclonal 22C3 (pharmDx em plataforma automatizada) é um teste indicado prioritariamente para o câncer de pulmão. A expressão da proteína PD-L1 é determinada usando o *tumor proportion score* (“escore de expressão tumoral”) (TPS), que é a porcentagem de células tumorais viáveis mostrando marcação parcial ou completa da membrana. O TPS >1% é uma expressão positiva e $\geq 50\%$ é uma expressão alta (Hendriks et al., 2023b).

Aproximadamente 23 a 28% dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas metastático possuem altos níveis de expressão de PD-L1, que é definida como expressão membranosa de PD-L1 em pelo menos 50% das células tumorais, independentemente da intensidade da coloração (um escore de proporção tumoral de 50% ou mais) (Garon et al., 2015). No Brasil esses números podem ser menores, devido a características populacionais ou problemas pré-analíticos (Gelatti et al., 2020).

3.7 O PEMBROLIZUMABE

O Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado altamente seletivo desenvolvido contra o PD-1. A dose de 2mg/kg administrada uma vez a cada 3 semanas obteve aprovação acelerada nos EUA para o tratamento de paciente com câncer de pulmão de células não pequenas metastático que expressam PD-L1 com progressão da doença durante ou após

quimioterapia baseada em platina (Garon et al., 2015). Esta aprovação foi baseada em dados do estudo fase 1b KEYNOTE-001 e no estudo de fase 3, KEYNOTE-010, no qual a imunoterapia foi superior a quimioterapia de segunda linha com Docetaxel em pacientes com PD-L1 acima de 1% e a expressão de PD-L1 superior à 50% foi associada a resultados ainda melhores (Hellmann et al., 2018) (Leighl et al., 2019).

O KEYNOTE-024 foi um estudo clínico randomizado, de fase 3, que comparou o uso de Pembrolizumabe com quimioterapia escolhida pelo investigador, nesta população com câncer de pulmão de células não pequenas metastático e PD-L1 TPS $\geq 50\%$, EGFR e ALK negativos. Dos 305 pacientes, 80% eram adenocarcinoma e quase 90% da população era ocidental. O uso de Pembrolizumabe foi associado com maior sobrevida livre de progressão (SLP), 10,3 meses *versus* 6 meses ($p < 0,001$), e taxa de resposta, 44,8% *versus* 27,8%, além de menor proporção de eventos adversos graves, 26,6% *versus* 53,3%. A sobrevida global mediana não foi atingida inicialmente em nenhum dos braços, mas foi significante maior no braço que recebeu Pembrolizumabe (HR 0,6, IC95% 0,41-0,89, $p=0,005$) (Reck et al., 2016). (Tabela 1)

Estudo	Pacientes (n)	População estudada	Intervenção X braço controle	TRO	SG (meses)	SLP (meses)
KEYNOTE 024	305	TPS $\geq 50\%$	Pembrolizumabe x QT (<i>doublet</i> de platina)	44,8% x 27,8%	30 x 14,2 ¹	10,3 x 6

1. (HR 0,6; IC 95% 0,41-0,89; $p < 0,005$)

2. (HR 0,81; IC 95% 0,71-0,93; $p < 0,0036$)

Fonte: Adaptado de Reck et al., 2019.

Tabela 1 - Dados de eficácia do Pembrolizumabe isolado na primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células metastático, PD-L1 $\geq 50\%$.

Na atualização de cinco anos do estudo, foi confirmada o ganho expressivo em sobrevida global com uso da imunoterapia, mediana de 30 meses *versus* 14,2 meses. Apesar do alto *crossover* (“cruzamento”) para imunoterapia em linhas subsequentes, a sobrevida global em 5 anos foi aproximadamente o dobro em relação ao grupo que recebeu quimioterapia, 31,9% *versus* 16,3% (Reck et al., 2019).

3.8 A COMBINAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA COM IMUNOTERAPIA

O estudo KEYNOTE-189, randomizado, de fase 3, comparou quimioterapia baseada em platina combinada ou não com o uso de Pembrolizumabe, independente do status de PD-L1, EGFR e ALK negativos, porém apenas na histologia não escamosa. O *crossover* para Pembrolizumabe monoterapia em pacientes com progressão de doença era permitido e 63% dos pacientes possuíam PD-L1 maior ou igual a 1%. O ganho em sobrevida global foi visto em todas as categorias, incluindo a população PD-L1 menor a 1%. A SLP mediana foi de 8,8 meses *versus* 4,9 meses. A proporção de eventos adversos grau 3 foi discretamente maior na população combinada com imunoterapia, 67,2% *versus* 65,8%. Na população com PDL-1 maior ou igual a 50%, a taxa de sobrevida em 12 meses foi de 73% no grupo da combinação e 48,1% no braço da quimioterapia isolada e a taxa de resposta objetiva foi de 61,4 *versus* 22,9% respectivamente (Gandhi et al., 2018). (Tabela 2)

Na atualização de 3 anos de *follow-up* (“seguimento”) apresentada recentemente, o ganho em SG manteve-se o dobro no grupo com imunoterapia, 31,3% *versus* 17,4%. Assim, a combinação de quimioterapia e imunoterapia tornou-se o tratamento padrão na primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas metastáticas, independente do status de PD-L1. O benefício foi mantido para todos os subgrupos, independentemente do PD-L1, entretanto foi maior conforme a expressão de PD-L1. Na população de PD-L1 alto expressor a SG mediana foi de 27,7 meses para a combinação *versus* 10,1 meses para a imunoterapia isolada (HR=0,68, IC95% 0,49-0,96) e SLP de 11,3 *versus* 4,8 meses (HR=0,35, IC95% 0,25-0,49) (Gadgeel et al., 2020).

Da mesma forma, o KEYNOTE-407, estudo clínico randomizado, de fase 3, que demonstrou o benefício da imunoterapia também na histologia escamosa, comparando com quimioterapia baseada em platina isolada ou associada a Pembrolizumabe, independente do status de PD-L1. O *crossover* também foi permitido após progressão de doença. Em 2 anos a SLP foi de 18,6% *versus* 6,3% para o grupo combinado com imunoterapia (Paz-Ares et al., 2020). Na atualização de 3 anos, o ganho em sobrevida global foi observado, independente do status de PD-L1, semelhantemente ao encontrado na histologia não-escamosa, 29,7% *versus* 18,2% (Robinson et al., 2021). (Tabela 2)

Estudo	Pacientes (n)	População estudada	Intervenção X braço controle	TR	SG (meses)	SLP (meses)
KEYNOTE 189	616	Não- escamoso	Pembrolizumabe, Cisplatina Carboplatina Pemetrexede Cisplatina Carboplatina Pemetrexede.	47,6% x ou 18,9% e x ou e	22 x 10,7 ¹	9 x 4,9 ³
KEYNOTE 407	559	CEC	Pembrolizumabe, Cisplatina Carboplatina Paclitaxel ou Nab- Paclitaxel x Cisplatina ou Carboplatina e Paclitaxel ou Nab- Paclitaxel.	58% x ou 35% e ou Nab- x Cisplatina e ou Nab- Paclitaxel.	15,9 x 11,3 ²	6,4 x 4,8 ⁴

1. (HR 0,56; IC 95% 0,45-0,7)

2. (HR 0,64; IC 95% 0,49-0,85; p 0,0017)

3. (HR 0,48; IC 95% 0,40-0,58)

4. (HR 0,56; IC 95% 0,45-0,70; p <0,0001)

Fonte: Adaptado de Reck et al., 2019 e Gandhi et al., 2018

Tabela 2. Estudos de eficácia do Pembrolizumabe combinado com quimioterapia ou isolado na primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado.

3.9 A IMUNOTERAPIA ISOLADA EM PACIENTES COM ALTA EXPRESSÃO DE PDL1

Nos pacientes com alta expressão de PD-L1, o impacto e potencial efeito sinérgico da combinação de quimioterapia com imunoterapia contra o uso de imunoterapia monoterapia permanece hipotético. Um estudo retrospectivo que comparou a combinação QT+IO versus imunoterapia monoterapia nesta população utilizando a plataforma de dados do *Flatiron Health* foi apresentado na sessão plenária virtual da *European Society for Medical Oncology* (“Sociedade Europeia de oncologia”) (ESMO), de 2021. Pacientes recebendo monoterapia eram frequentemente mais idosos e tendiam a ter mais doença recorrente do que aqueles tratados com combinação. Porém, a mediana de sobrevida global e sobrevida livre de progressão não

apresentaram diferença estatística. Apesar de haver uma menor sobrevida livre de progressão nos primeiros meses com o uso da monoterapia, isso não refletiu em ganho de benefício nos desfechos de sobrevida para a combinação de quimioterapia com imunoterapia a longo prazo.

Em uma comparação indireta entre o KEYNOTE-189 e KEYNOTE-024, na população com PD-L1 TPS maior ou igual a 50%, a taxa de resposta é maior na combinação (62,1% versus 45%) além do fato que a monoterapia teve um desempenho significativamente pior nos pacientes não tabagistas (Pérol et al., 2022). (Tabela 2).

Um estudo mais recente, o trabalho de O. Akinboro apresentado na Reunião Anual da *American Society of Clinical Oncology* (“Sociedade Americana de Oncologia -ASCO”), de 2022, analisou dados de 12 ensaios clínicos randomizados que investigaram regimes de combinação de imunoterapia e quimioterapia ou imunoterapia isolada para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC avançado, com PD-L1 $\geq$ 50%. Um total de 3.189 pacientes foram identificados para esta análise, sendo 455 no braço da combinação e 1289 no braço da imunoterapia. A sobrevida global mediana favoreceu a combinação, sendo de 25,0 meses *versus*. 20,9 meses (HR 0,82; IC95% 0,62 – 1,08), a sobrevida livre de progressão mediana também favoreceu a combinação, foi de 9,6 *versus* 7,1 meses (HR 0,69; IC95% 0,55 – 0,87). Esta análise sugeriu que a maioria dos subgrupos de pacientes com CPNPC avançado com PD-L1 $\geq$ 50% recebendo regimes de QT+IO podem ter resultados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão comparáveis ou melhores do que os regimes apenas de imunoterapia. Pacientes com idade de $\geq$ 75 anos recebendo quimioterapia e imunoterapia podem não ter melhores resultados em relação a imunoterapia monodroga. Esses resultados apoiam a tomada de decisão compartilhada que equilibra os potenciais benefícios e riscos de adicionar quimioterapia a regimes de inibição de PD-L1 com base em fatores do paciente que podem afetar a tolerabilidade (Akinboro et al., 2022).

3.10 POSSÍVEIS PREDITORES DE RESPOSTA A IMUNOTERAPIA

A correlação entre a imunoterapia e o benefício clínico desse tratamento em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células expostos ao cigarro ou não tem sido analisada nos pacientes com expressão de PD-L1 superior a 50%.

Para investigar a relação entre o tabagismo e a atividade dos inibidores de *checkpoints* no CPNPC, foram analisados retrospectivamente 315 pacientes com PD-L1 $\geq$ 50% em cinco

centros médicos acadêmicos dos EUA. As taxas de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e duração da resposta foram comparados entre os pacientes não tabagistas (<100 cigarros ao longo da vida), fumantes leves (10 anos-maço) e pesados (> 10 anos-maço). Neste estudo, os inibidores de PD-L1 estiveram associados à atividade antitumoral em no CPNPC com PD-L1 $\geq 50\%$, independentemente da condição de fumante. No entanto, há um sinal de durabilidade potencialmente diminuída entre os não-tabagistas e fumantes leves. Além disso, sugere-se que características imunobiológicas distintas podem afetar a resposta inicial e a durabilidade da imunidade antitumoral ao bloqueio do PD-1 (Gainor et al., 2020).

Nesse estudo, um subgrupo de pacientes foi submetido ao *next-generation sequencing* (“sequenciamento de próxima geração”) (NGS) para estimar a carga de mutação tumoral. O TMB também foi avaliado como um biomarcador independente da resposta a imunoterapia. A exposição ao fumo costuma estar associada a maiores TMB e não fumantes ou fumantes leves a um baixo TMB. No CPNPC metastático, o TMB não tem impacto nas decisões de tratamento de primeira linha (Gainor et al., 2020).

Uma revisão de literatura selecionou estudos sobre a imunoterapia no câncer de pulmão e possíveis efeitos do tabaco, 7 estudos foram selecionados. Em alguns estudos, o PD-L1 $>50\%$ foi correlacionado com a história de tabagismo. São divergentes os dados sobre a relação entre a história de tabagismo e o efeito da imunoterapia. Destaca-se estudos previamente citados que avaliaram o uso de Pembrolizumabe, sendo o KEYNOTE-001, KEYNOTE-024 e KEYNOTE-189, nesses estudos, pacientes tabagistas ativos ou ex-fumantes apresentaram melhores desfechos, principalmente em taxa de resposta. A revisão concluiu que pacientes tabagistas com CPNPC, geralmente apresentam maior expressão de PD-L1 e experimentam maiores taxas de resposta objetiva com a imunoterapia em relação a pacientes não tabagistas (Norum & Nieder, 2018).

Um pequeno estudo sugeriu que o Pembrolizumabe isolado não é efetivo na primeira linha de tratamento do CPNPC metastático com mutação no EGFR, mesmo com PD-L1 maior que 50% (Lisberg et al., 2018). Também foi demonstrado que pacientes com mutações em ALK e ROS1 também não apresentam resposta (Mazieres et al., 2019). Assim, é possível observar que a maioria dos estudos que avaliaram Pembrolizumabe com ou sem quimioterapia em pacientes com doença avançada, com PD-L1 alto expressor, excluíram essa população.

Mutações no EGFR estão usualmente associadas a baixa expressão de PD-L1, enquanto mutações no KRAS e amplificação do MET, em geral, apresentam alta expressão tumoral de PD-L1. (Knetki-Wróblewska et al., 2022). Algumas alterações genômicas como

perda de função do STK11 e KEAP1 estão associadas a pior prognóstico. Algumas análises exploratórias sugerem que especialmente tumores KRAS mutados estão associados a menor eficácia dos inibidores de *checkpoint* (Hendriks et al., 2023a).

Atualmente sabemos que mutações nos genes EGFR, ALK, ROS 1, BRAF, MET, RET, HER2 e NTRK são importantes vias oncogênicas envolvendo o adenocarcinoma de pulmão. São clinicamente relevantes devido a uma vasta opção de terapia alvo direcionada para essas mutações. Assim, é necessário pesquisar a presença dessas mutações para definição do melhor tratamento para o CPNPC avançado. (Hendriks et al., 2023b) (Mazieres et al., 2019)

Metástases extrapulmonares para sítios como o fígado e sistema nervoso central estão associadas a pior prognóstico. A magnitude do benefício com Pembrolizumabe, associada com quimioterapia baseada em Pemetrexede e platina, foi avaliada em pacientes com adenocarcinoma sem alterações de EGFR e ALK. O benefício em sobrevida global foi observado em metástases hepáticas e em SNC independentemente do PD-L1 TPS (Gadgeel et al., 2020).

Em uma análise post-hoc do KEYNOTE 024 a expressão de PDL1 foi avaliada em pacientes com PDL-1 $\geq 50\%$, EGFR e ALK negativos que receberam Pembrolizumabe na primeira linha. A análise retrospectiva multicêntrica incluiu 187 pacientes e demonstrou que nessa população com alta expressão os resultados são ainda melhores com PDL1 $\geq 90\%$. Nesse estudo, a comparação entre o grupo $\geq 90\%$ e 50-89% demonstrou maior taxa de resposta (60% versus 32,7%, $p < 0,001$), aumento em SLP (14,5 versus 4,1 meses, HR 0,5, IC95% 0,33-0,74, $p < 0,01$) e em SG (NA versus 15,9 meses, HR 0,39, IC95% 0,21-0,7, $p = 0,002$) para a população com PD-L1 $\geq 90\%$. (Aguilar et al., 2019).

Pacientes com baixa *performance status* (ECOG ≥ 2) foram excluídos da maioria dos estudos que avaliaram a imunoterapia no CPNPC. Uma análise retrospectiva multicêntrica que avaliou a eficácia do Pembrolizumabe em primeira linha em pacientes com CPNP com PD-L1 $\geq 50\%$, com ECOG PS de 2, demonstrou piores desfechos em TR, SLP e SG nessa população (Alessi et al., 2020).

Alguns estudos tentaram avaliar a relação de fatores individuais do paciente com a resposta a imunoterapia, como a idade, o perfil nutricional e fatores imunológicos e inflamatórios. Ainda sem clara maneira de mensuração e comprovação de relação (Matsubara et al., 2020).

4.MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo, observacional, unicêntrico, com análise de prontuário de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas metastático com PD-L1 $\geq$ 50%, atendidos no AC Camargo Cancer Center de janeiro de 2016 a setembro de 2023.

4.2 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Este estudo foi realizado a partir de uma análise retrospectiva de prontuários médicos, utilizando um banco de dados anonimizados por investigadores locais que incluía pacientes com expressão de PD-L1 superior ou igual a 50%. A população inicialmente selecionada foi avaliada conforme dados epidemiológicos, clínicos e terapêuticos.

A coleta e tabulação das variáveis foram realizadas na plataforma RedCap. Foram avaliados fatores como a idade ao diagnóstico, sexo e raça dos pacientes, além de comorbidades associadas, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças autoimunes. Também foram considerados o cálculo da carga tabágica em maços/anos, o tipo histológico do tumor, o estadiamento segundo a classificação TNM AJCC 8ª edição (Anexo 1) e os sítios de metástases.

Foram coletados dados sobre o status de performance segundo o ECOG (Anexo 3), o índice de massa corporal (IMC, calculado como peso dividido pela altura ao quadrado), a presença de mutações driver, e o escore TPS de PD-L1.

Em relação ao tratamento, foram observados os tipos de terapias realizadas, como quimioterapia associada à imunoterapia (QT+IO) ou imunoterapia isolada (IO). A resposta ao tratamento foi avaliada de acordo com os critérios de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (Anexo 2) aplicado diretamente pelos investigadores do estudo e assim foi avaliada a resposta ao tratamento. Os eventos adversos, registrados de acordo com os critérios do CTCAEv5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) foram reportados pelos avaliadores e descritos.

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, de análise de prontuário, com envolvimento de casos antigos dispensou-se TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) para análise e levantamento dos dados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do AC Camargo Cancer Center sob o número 3111/21 em 10 de outubro de 2022 (Anexo 3).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes com confirmado diagnóstico de carcinoma de pulmão de células não pequenas (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células, carcinoma de células não pequenas sem outra especificação), doença estadió clínico IV pela AJCC 8ª edição, com PD-L1 TPS maior ou igual à 50% através do teste por imunohistoquímica (Clone 22C3- Dako ou Ventana SP263), que receberam tratamento de primeira linha com Pembrolizumabe em monoterapia ou combinado com quimioterapia à base de platina. Era necessário ter recebido ao menos uma dose da imunoterapia, podendo ser o esquema de Pembrolizumabe 200mg intravenoso (IV) a cada 3 semanas ou 400mg IV a cada 6 semanas. A quimioterapia poderia ser com Carboplatina ou Cisplatina, combinada com Pemetrexede ou Paclitaxel.

Para essa análise, foram excluídos os pacientes que não apresentavam registros de expressão de PD-L1 ou apresentavam valores de PD-L1 abaixo de 50% e também aqueles que tiveram as informações incompletas, inviabilizando a análise de uma ou mais variáveis de interesse. Pacientes que foram submetidos a outros tratamentos que não se enquadravam nas categorias de quimioterapia com imunoterapia ou imunoterapia isolada também foram excluídos.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A sobrevida global foi calculada da data da primeira aplicação de Pembrolizumabe com ou sem quimioterapia até a data do óbito por qualquer causa ou perda de seguimento. O tempo até o próximo tratamento foi calculado a partir da data da primeira aplicação do tratamento até a data do início da próxima linha de tratamento ou óbito. A SG e TTNT foram

calculadas por meio das curvas de probabilidades estimadas de Kaplan-Meier e as diferenças entre as curvas pelo teste do log-rank.

Devido ao tamanho da amostra, não foi possível realizar análises multivariadas. As variáveis contínuas foram analisadas por meio de estatísticas descritivas, como média e desvio-padrão para variáveis com distribuição normal, ou mediana e intervalo interquartil para variáveis com distribuição não normal.

As diferenças entre os grupos foram avaliadas utilizando o teste t de Student para variáveis contínuas normalmente distribuídas ou o teste de Mann-Whitney U para variáveis com distribuição não normal. As variáveis categóricas foram analisadas com os teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado.

Foi realizada uma análise univariada de cada fator investigado, com o uso de modelos de regressão logística binária ou modelos de Cox, dependendo da natureza dos dados. Considerou-se estatisticamente significativa as comparações com um erro do tipo I de 5% (p menor ou igual a 0,05), e os resultados foram apresentados com seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Para os pacientes que permaneceram vivos ou não mudaram de tratamento até o final do período de estudo, os dados foram considerados como censurados à direita. Esse tipo de censura ocorre quando o evento de interesse, como óbito, não é observado até o fim do acompanhamento, permitindo o uso de informações parciais na análise de sobrevida e tempo até o próximo tratamento, mesmo sem o desfecho completo. Adicionalmente pacientes que apresentaram perda de dados ou falta de registros completos, o que impediu a inclusão de suas informações na análise final também foram excluídos.

Foi usado o software SPSS versão 28.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Foi analisado prontuário médico de 801 pacientes conforme banco de dados de pacientes com câncer de pulmão que realizaram tratamento oncológico no AC Camargo Cancer Center de janeiro de 2016 a setembro de 2023. Dessa análise, inicialmente foram selecionados 71 pacientes com câncer de pulmão metastático com PD-L1 $\geq 50\%$.

Nessa população com alta expressão de PD-L1, 44 pacientes (61,9%) apresentavam alguma alteração genômica. Foram encontradas mutações *driver* em EGFR (7 pacientes - 9,8%), ALK (4 pacientes - 5,6%), ROS1 (3 pacientes - 4,2%), MET (7 pacientes - 9,8%), RET (1 paciente - 1,4%), HER2 (1 paciente - 1,4%), BRAF (2 pacientes - 2,8%), KRAS (19 pacientes - 26,6%) (Figura 2).

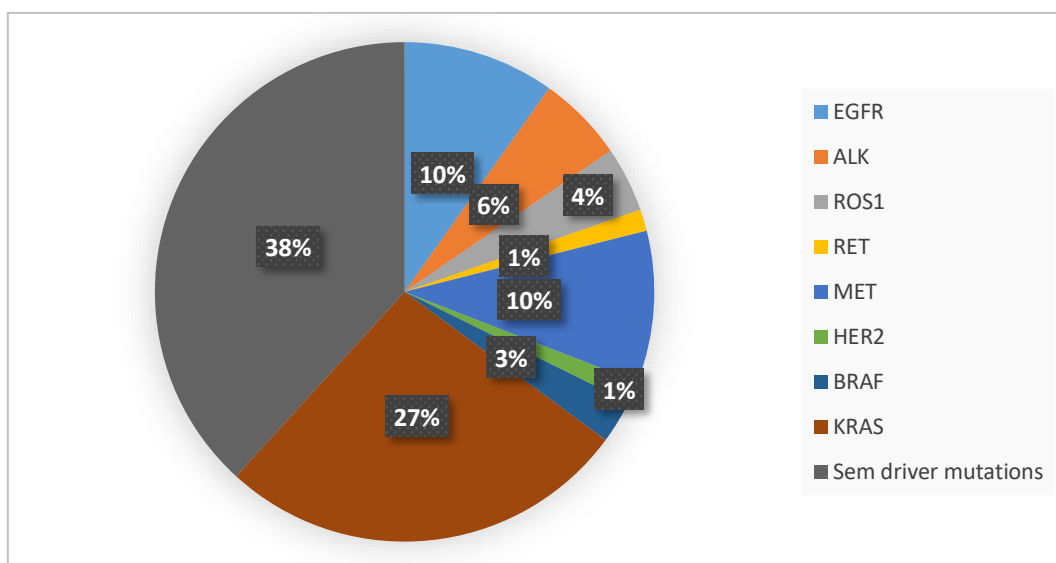


Figura 2. Distribuição das alterações genômicas na população PD-L1 $\geq 50\%$.

Entre os pacientes EGFR, ALK e ROS1 negativos, uma população de 57 pacientes foi selecionada (Tabela 3).

Nessa população, a idade média foi de 68,6 anos, 56,1% eram homens e 43,9% mulheres, a maioria apresentava performance status de 0-1, conforme a escala de ECOG e 80,4% dos pacientes eram tabagistas ou ex-tabagistas com uma carga tabágica média de 53,8 anos/maço.

Em relação ao índice de massa corporal (IMC), 14% dos pacientes apresentavam IMC>30 e foi encontrado uma média de 25,8 e uma mediana de 26,1. Aproximadamente metade dos pacientes apresentavam pelo menos 1 comorbidade associada.

A maioria dos pacientes apresentavam histologia não escamosa, sendo 82,1% e 17,9% eram carcinomas espinocelulares. Em relação ao acometimento da doença, aproximadamente metade dos pacientes apresentavam ao menos 1 sítio de metástase e a outra metade mais de um sítio acometido. Entre os sítios acometidos, a distribuição ocorreu da seguinte forma, 36,8% pulmão, 24,6% ossos, 22,8% sistema nervoso central, 22,8% pleura, 22,8% linfonodos, 19,3% adrenal, 5,3% fígado e 14% em outros sítios menos comuns de acometimento secundário.

Características	57 pacientes
Idade (anos)	
<i>Média</i>	68,6
<i>Desvio Padrão</i>	10,2
Sexo	
<i>Masculino</i>	32 (56,1%)
<i>Feminino</i>	25 (43,9%)
ECOG	
<i>0-1</i>	37 (68,6%)
<i>≥ 2</i>	17 (31,4%)
Tabagismo	
<i>Fumante/Ex-fumante</i>	45 (80,4%)
<i>Não fumante</i>	11 (19,6%)
Carga tabágica (anos-maço)	
<i>Média</i>	53,8
<i>Desvio Padrão</i>	32,5

<i>Intervalo interquartil</i>	30-64
IMC	
<i>Média</i>	25,8
<i>Desvio Padrão</i>	4,5
<i>IMC > 30</i>	8 (14%)
Número de Comorbidades	
<i>Até 1</i>	26 (45,6%)
<i>>1</i>	31 (54,4%)
Histologia	
<i>Escamoso</i>	10 (17,9%)
<i>Não escamoso</i>	46 (82,1%)
Metástases	
Pulmão	21 (36,8%)
Ossos	14 (24,6%)
SNC	13 (22,8%)
Pleura	13 (22,8%)
Linfonodos	13 (22,8%)
Adrenal	11 (19,3%)
Fígado	3 (5,3%)
Outro sítio	8 (14%)
Sítios de metástase	
□ 1	29 (50,9%)
>1	28 (49,1%)

Tabela 3. Características dos pacientes com PD-L1 $\geq 50\%$, EGFR, ALK e ROS1 negativos.

Foi realizada uma estratificação entre PD-L1 de 50-89% e de 90-100%, com 37 e 20 casos respectivamente (Tabela 4). A idade média entre os 2 grupos foi semelhante, 68 anos, a distribuição por sexo também, 56,8% homens e 43,2% mulheres no grupo PD-L1 50-89% e 55% homens e 45% mulheres no grupo PD-L1 90-100%.

A análise de IMC mostrou dados próximos, uma média de 26,1 no grupo PD-L1 50-89% e 25,3 PD-L1 90-100%, porém na estratificação por IMC>30, 18,9% eram PD-L1 50-89% e 5% eram PD-L1 90-100%.

A proporção entre tabagistas ativos ou que cessaram foi de 78,4% no grupo PD-L1 50-89% e 82,2% no grupo PD-L1 90-100% e os não fumantes foram representados por 21,6% e 15,8% respectivamente. Em relação a carga tabágica, a foi encontrada uma diferença significativa, uma média de 63,4 maços/ano no grupo PD-L1 50-89% e 37,3 anos/maço no grupo PD-L1 90-100%, sendo uma mediana de 52,5 e 30 em cada grupo, respectivamente.

Na população PD-L1 50-89%, 62,2% dos pacientes apresentaram mais de uma comorbidade e correspondentemente 40% na população PD-L1 90-100%. A maioria dos pacientes eram de histologia não escamosa, sendo 86,5% e 80% no grupo PD-L1 50-89% e PD-L1 90-100% respectivamente. Na apresentação da doença, em ambos os grupos, aproximadamente 1/3 dos pacientes apresentavam metástase pulmonar, os outros sítios mais frequentes, semelhantes entre os 2 grupos, foram ossos, sistema nervoso central, pleura, linfonodos e fígado.

	PD-L1 50%-89%	PD-L1 90-100%	p
Número de pacientes	37	20	-
Idade (anos)			
Média	68,9	68,1	0,8
Desvio Padrão	9,6	11,6	
Sexo			
Masculino	21 (56,8%)	11 (55%)	0,89
Feminino	16 (43,2%)	9 (45%)	
ECOG			
0-1	23 (62,2%)	14 (70%)	0,55
2	14 (37,8%)	6 (30%)	
Tabagismo			
Fumante/Ex-fumante	29 (78,4%)	16 (84,2%)	0,73
Não fumante	8 (21,6%)	3 (15,8%)	
IMC			
Média	26,1	25,3	0,54

Desvio Padrão	4,4	4,6	
IMC > 30	7 (18,9%)	1 (5%)	
Carga tabágica (anos-maço)			
Média	63,4	37,3	0,009
Desvio Padrão	32,1	26,8	
Número de Comorbidades			
Até 1	14 (37,8%)	12 (60%)	0,11
>1	23 (62,2%)	8 (40%)	
Histologia			
Escamoso	5 (13,5%)	4 (20%)	0,71
Não escamoso	32 (86,5%)	16 (80%)	
Metástases			
Pulmão	14 (37,8%)	7 (35%)	0,83
Ossos	10 (27%)	4 (20%)	0,75
SNC	7 (18,9%)	6 (30%)	0,34
Pleura	10 (27%)	3 (15%)	0,34
Linfonodos	7 (18,9%)	6 (30%)	0,34
Adrenal	6 (16,2%)	5 (25%)	0,49
Fígado	1 (2,7%)	2 (10%)	0,28
Outro sítio	5 (13,5%)	3 (15%)	1
Sítios de metástase			
1	20 (54,1%)	9 (45%)	0,51
>1	17 (45,9%)	11 (55%)	

Tabela 4. Características dos pacientes PD-L1 de 50-89% e 90-100%.

Aproximadamente metade dos pacientes não apresentavam mutações *driver* na população PD-L1 50-89% e 1/3 na população PD-L1 90-100%. Embora sem diferença estatística, 29,7% e 40% dos pacientes apresentavam mutação no KRAS no grupo PD-L1 50-89% e PD-L1 90-100% respectivamente. (Tabela 5)

	PD-L1 50%-89%	PD-L1 90-100%	p
Número de pacientes	37	20	-
Mutações <i>driver</i>			
KRAS	11 (29,7%)	8 (40%)	0,43
BRAF	1 (2,7%)	1 (5%)	-
MET	3 (8,1%)	2 (20%)	0,23
RET	0 (0%)	1(2,7%)	-
ERBB2	1 (2,7%)	0 (0%)	-
NTRK	0 (0%)	0 (0%)	-
Sem driver	21 (56,7%)	7 (36,8%)	0,12

Tabela 5. Distribuição das mutações entre os pacientes PD-L1 de 50-89% e 90-100%, na população com alta expressão de PD-L1 e EGFR, ALK e ROS1 negativos.

Os pacientes que apresentavam mutações acionáveis, receberam tratamento alvo, e assim, não foram incluídos nas análises, juntamente com os pacientes que não apresentavam os critérios de inclusão e exclusão, como ter recebido quimioterapia com imunoterapia ou imunoterapia isolada na primeira linha de tratamento ou que não realizaram o tratamento na instituição.

5.2 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO

Conforme o desenho do estudo, observacional, os pacientes receberam tratamento conforme a conduta do examinador, sendo que 52,6% dos pacientes receberam imunoterapia isolada e 47,4% receberam a combinação de imunoterapia e quimioterapia.

A maior parte da população com adenocarcinoma recebeu Carboplatina e Pemetrexede como escolha do quimioterápico e a população com carcinoma espinocelular recebeu Carboplatina e Paclitaxel. O esquema mais utilizado de Pembrolizumabe foi de 200mg a cada 3 semanas e a dose de 400mg a cada 6 semanas foi mais indicada nos pacientes em esquema de manutenção.

5.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL

A sobrevida global mediana foi de 45,9 meses. No braço da quimioterapia associada a imunoterapia a SG mediana foi de 27,9 meses, com IC 95% 10,2-36,3. No braço de tratamento com imunoterapia isolada, a SG mediana foi de 36,8 meses, com IC 95% 20,9-NA. Não houve diferença estatística entre os braços, com $p=0,17$.

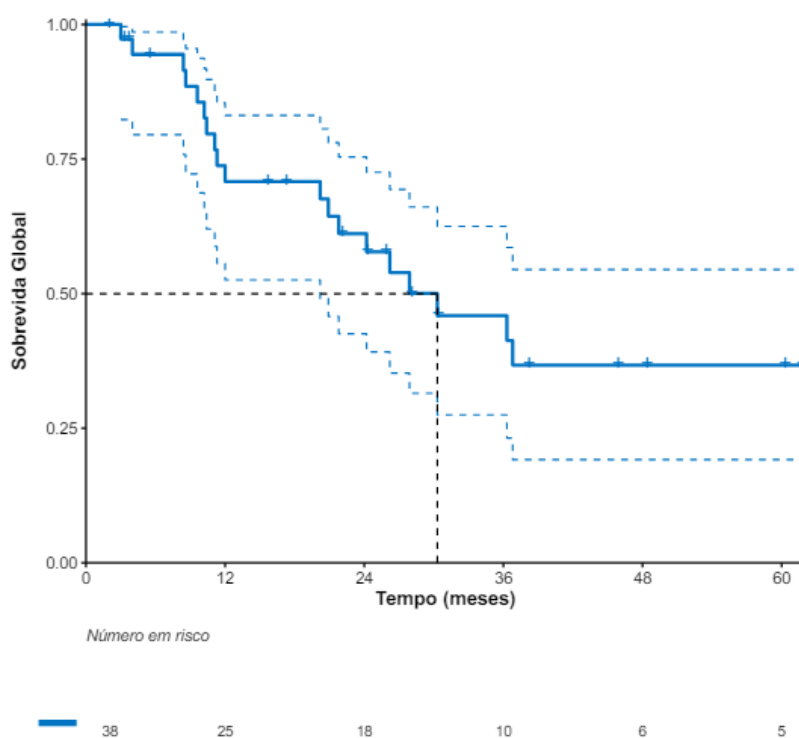


Figura 3. Sobrevida global geral.

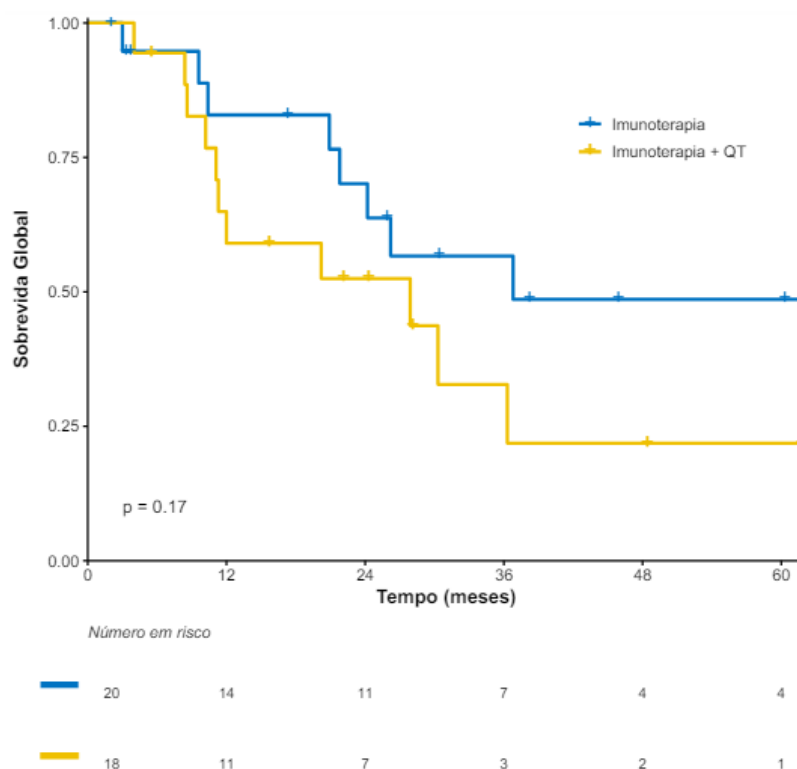


Figura 4. Sobrevida global conforme tipo de tratamento.

Dos 57 pacientes incluídos no estudo, 38 foram avaliados na análise de sobrevida global e 36 foram incluídos na análise de tempo até o próximo tratamento. A exclusão de alguns pacientes em cada análise deveu-se a ausência de dados completos ou perda de seguimento, impossibilitando a inclusão de suas informações nesses desfechos.

5.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL ENTRE OS GRUPOS

Não houve diferença em sobrevida global entre os grupos analisados, PD-L1, 50-89% e $\geq 90\%$, status tabágico, presença de comorbidades, sítios de metástases acometidos, IMC <30 ou ≥ 30 e histologia escamosa ou não (Tabela 6).

	SG mediana (meses)	IC 95%	<i>p</i>
PD-L1 50-89%	30,3	20,9-70,7	0,93
PD-L1 $\geq$90%	21,8	10,4-NA	
Tabagista	30,3	20,2-NA	0,56
Não tabagista	27,9	8,6-NA	
ECOG 0-1	70,7	24,2-NA	0,021
ECOG $\geq$2	20,2	9,6-26,2	
Até 1 comorbidade	16,1	9,6-36,8	0,12
$\geq$ 2 comorbidades	36,3	21,8-NA	
Até 1 sítio	70,7	21,8-NA	0,21
$\geq$1 sítio	26,2	11,1-36,8	
IMC <30	26,2	12-36,8	0,26
IMC $\geq$30	70,7	10,2-NA	
Escamoso	NA	3-NA	0,42
Não escamoso	27,9	20,2-36,8	

Tabela 6. Sobrevida global conforme os grupos.

Na análise por performance status (ECOG), foi observado uma diferença estatisticamente significativa a favor do grupo com ECOG 0-1, com uma sobrevida global mediana de 70,2 meses versus 24,2 meses no grupo ECOG $\geq$ 2, com $p=0,021$.

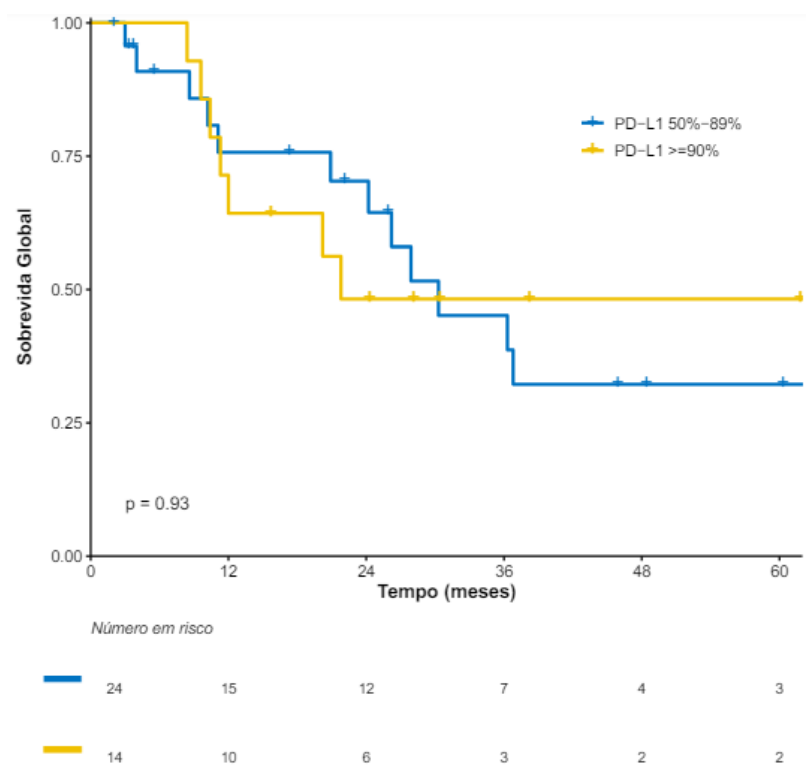


Figura 5. Sobrevida global conforme expressão de PD-L1.

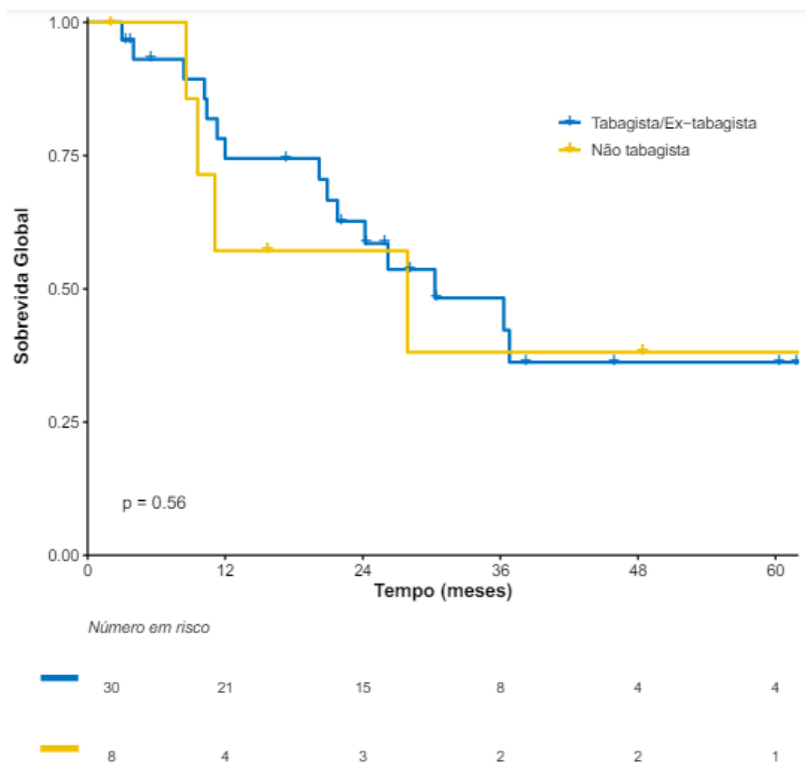


Figura 6. Sobrevida global conforme carga tabágica.

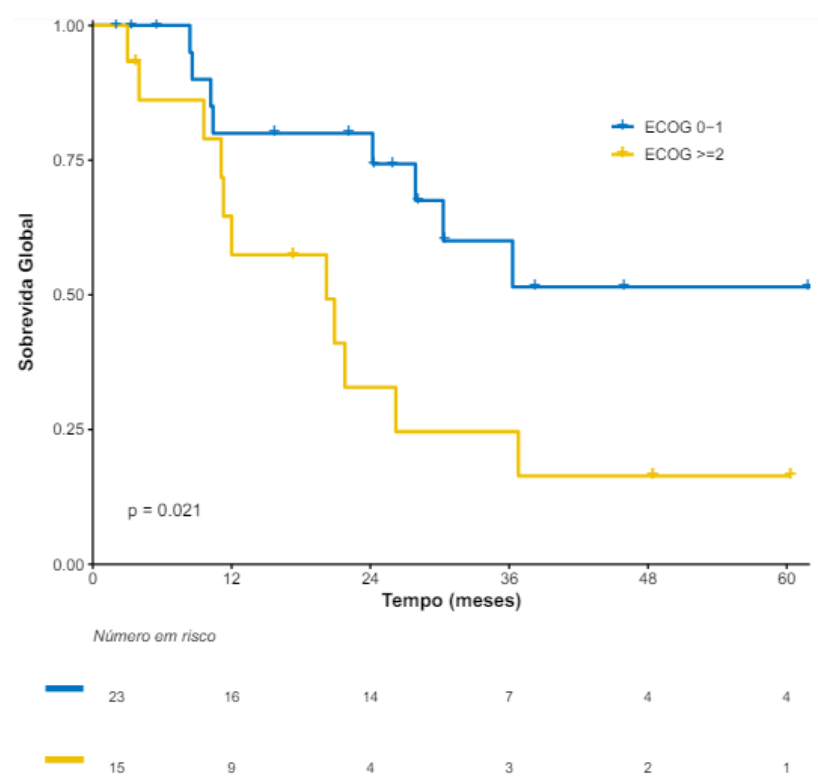


Figura 7. Sobrevida global conforme *performance status* (ECOG).

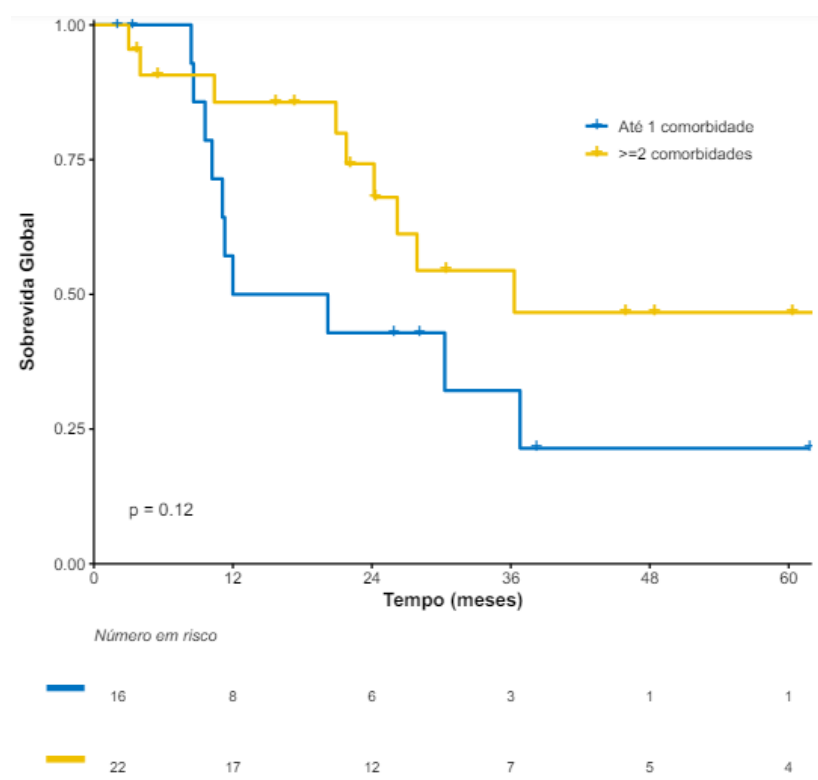


Figura 8. Sobrevida global conforme comorbidades.

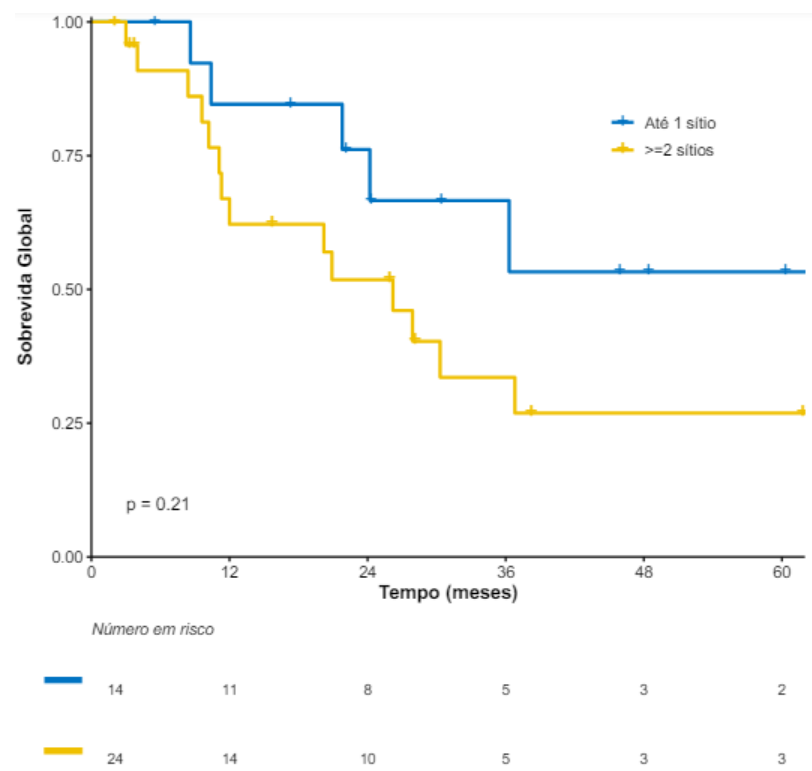


Figura 9. Sobrevida global conforme sítios de metástases.

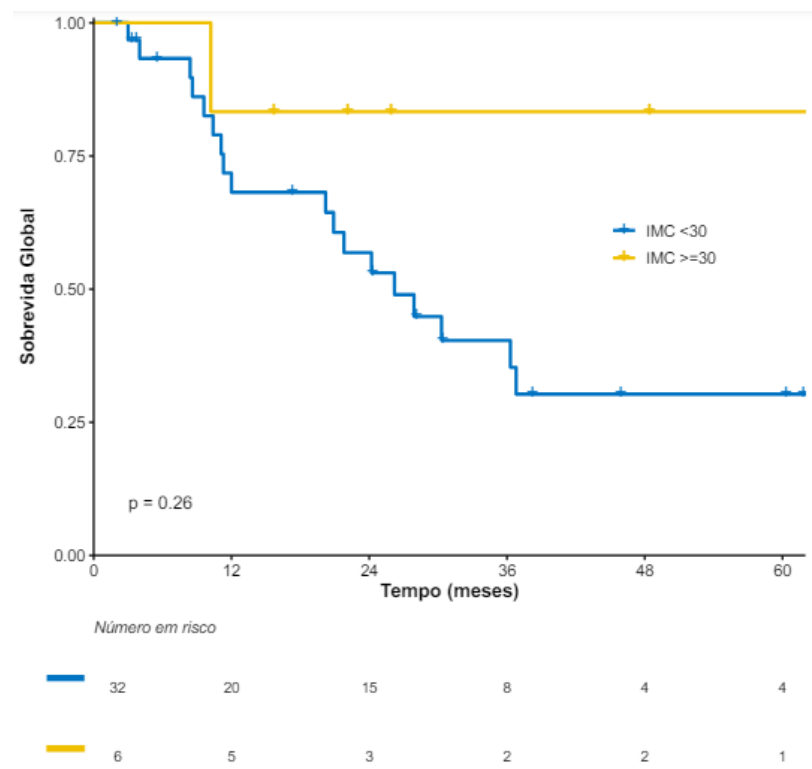


Figura 10. Sobrevida global conforme IMC, < 30 ou ≥ 30.

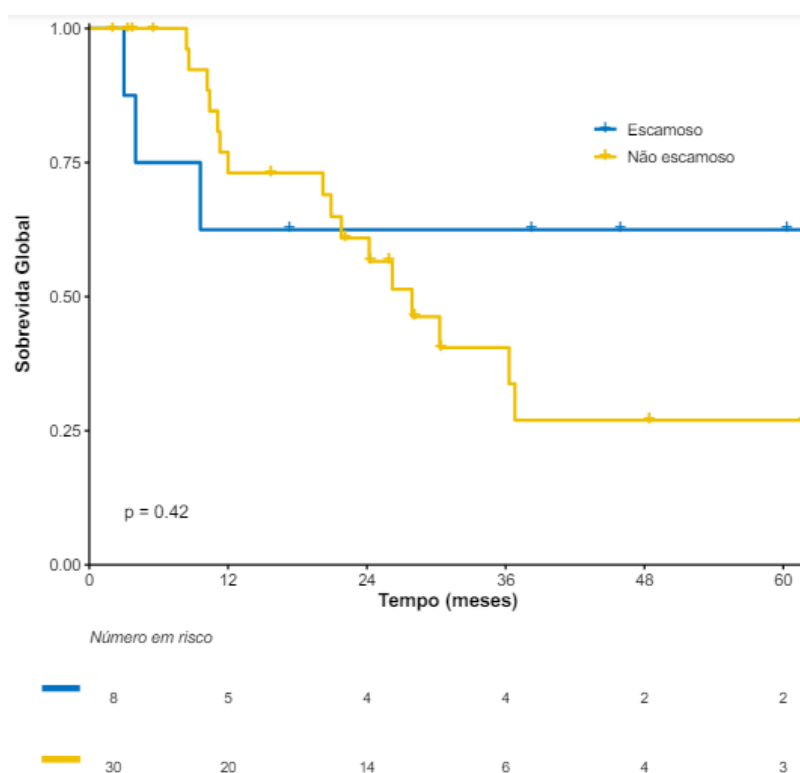


Figura 11. Sobrevida global conforme tipo histológico.

5.5 TEMPO ATÉ O PRÓXIMO TRATAMENTO

O tempo até o próximo tratamento mediano foi de 14,5 meses (IC 95% 7,15 – 29,7). Na estratificação por PD-L1, a mediana no grupo PDL1>90% foi de 15,6 meses e no grupo 50-89% foi de 10,8 meses, sem diferença estatística entre os grupos, $p=0,4$. Em relação ao tipo de tratamento, o grupo da combinação apresentou uma mediana de TTNT de 15,6 meses e (IC 95% 5,05-NA) e o grupo da imunoterapia isolada de 11,9 meses (IC 95% 6,66-NA), $p=0,76$.

Também foi avaliado o TNT conforme status de tabagismo, ECOG, comorbidades associadas e sítios de metástase, IMC e tipo histológico, sem diferenças encontradas entre os grupos.

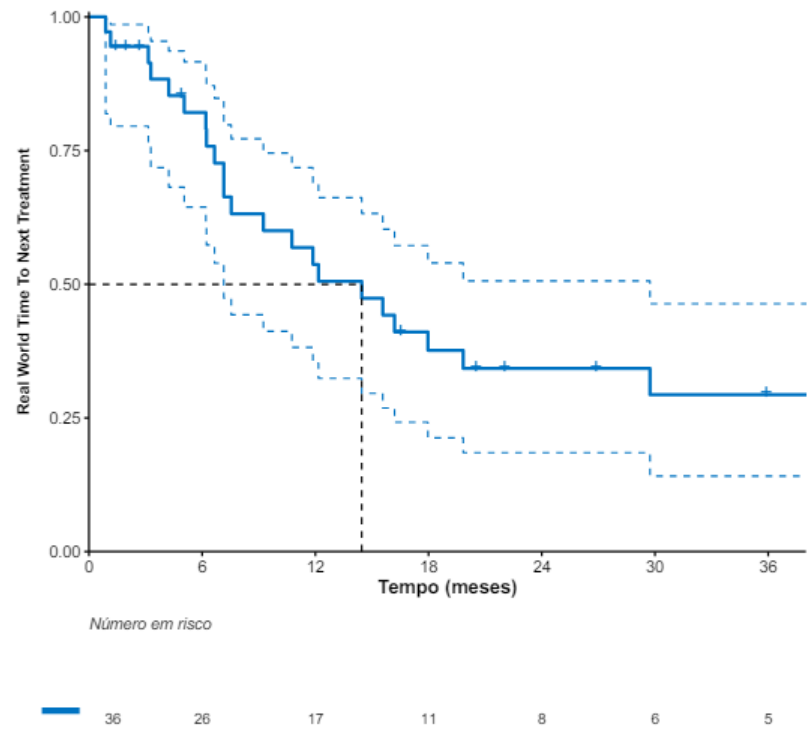


Figura 12. Tempo até o próximo tratamento global.

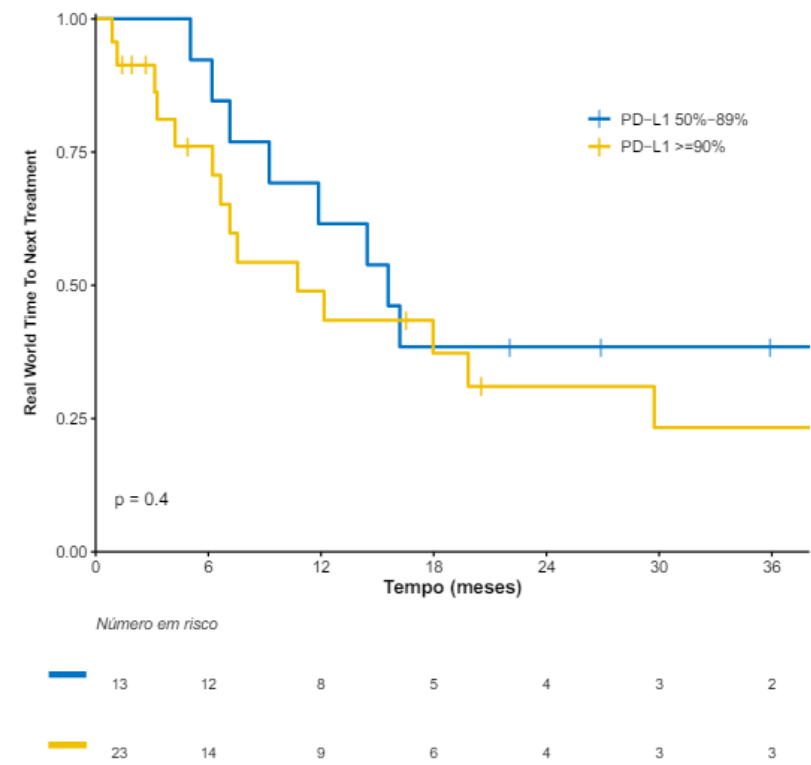


Figura 13. Tempo até o próximo tratamento conforme PD-L1.

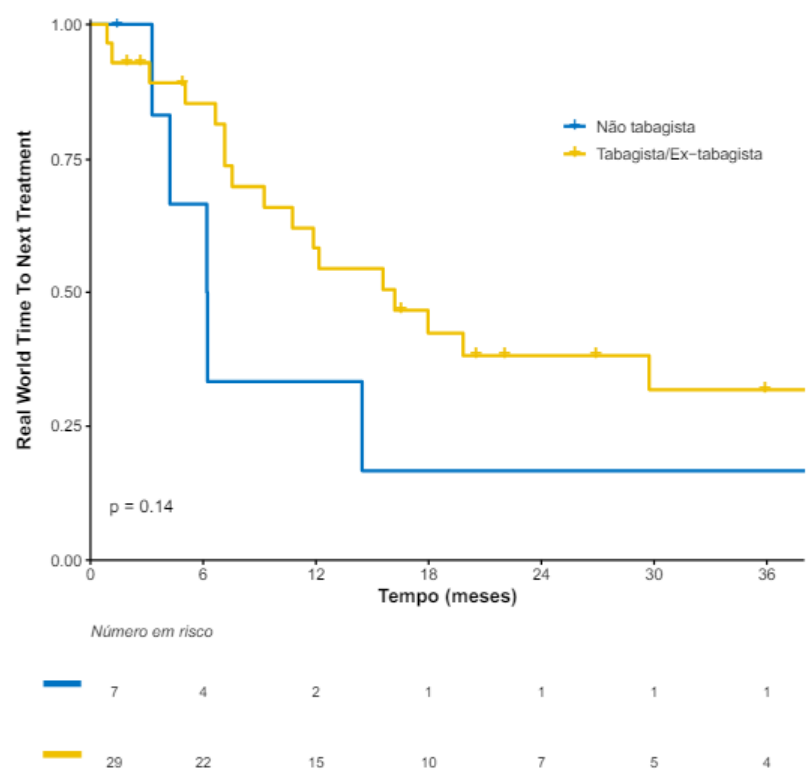


Figura 14. Tempo até o próximo tratamento conforme a carga tabágica.

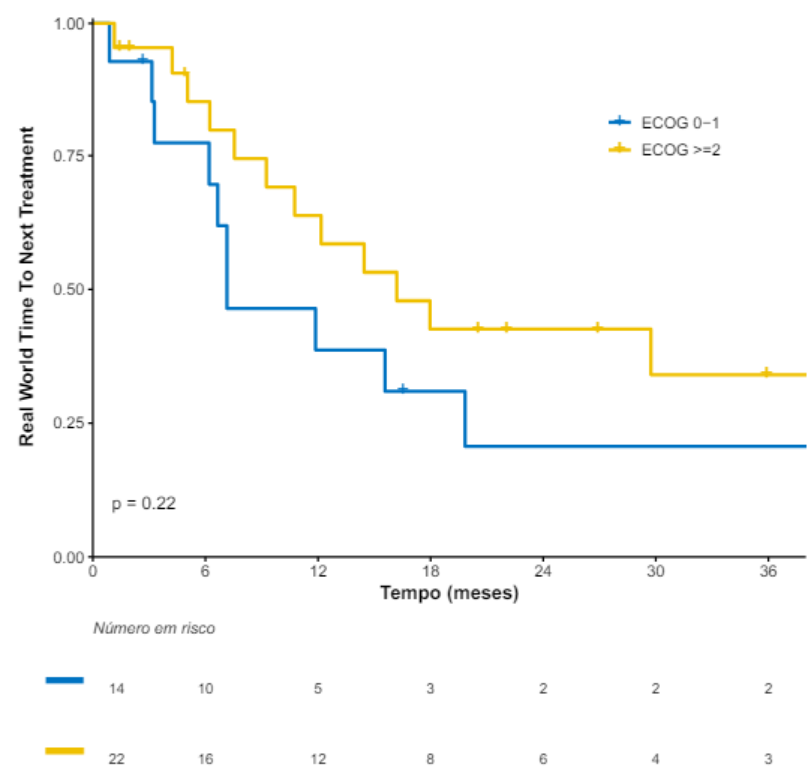


Figura 15. Tempo até o próximo tratamento conforme ECOG.

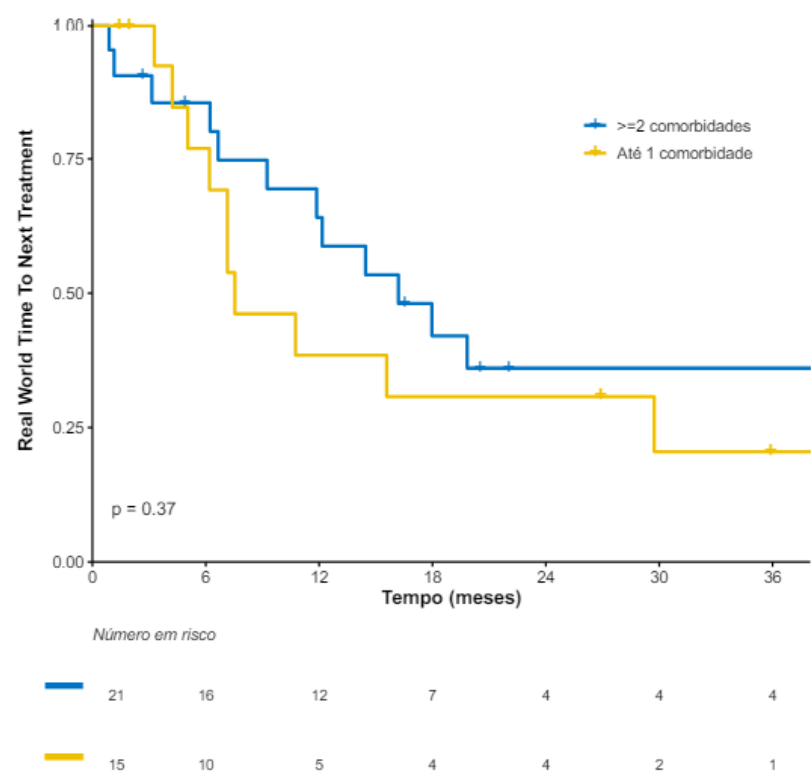


Figura 16. Tempo até o próximo tratamento conforme comorbidades.

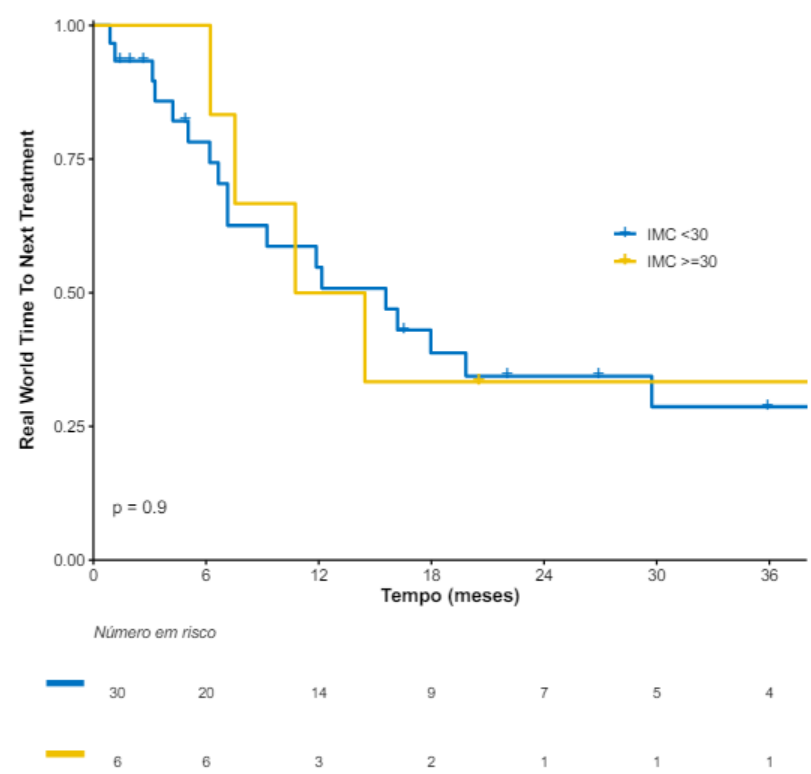


Figura 17. Tempo até o próximo tratamento conforme IMC.

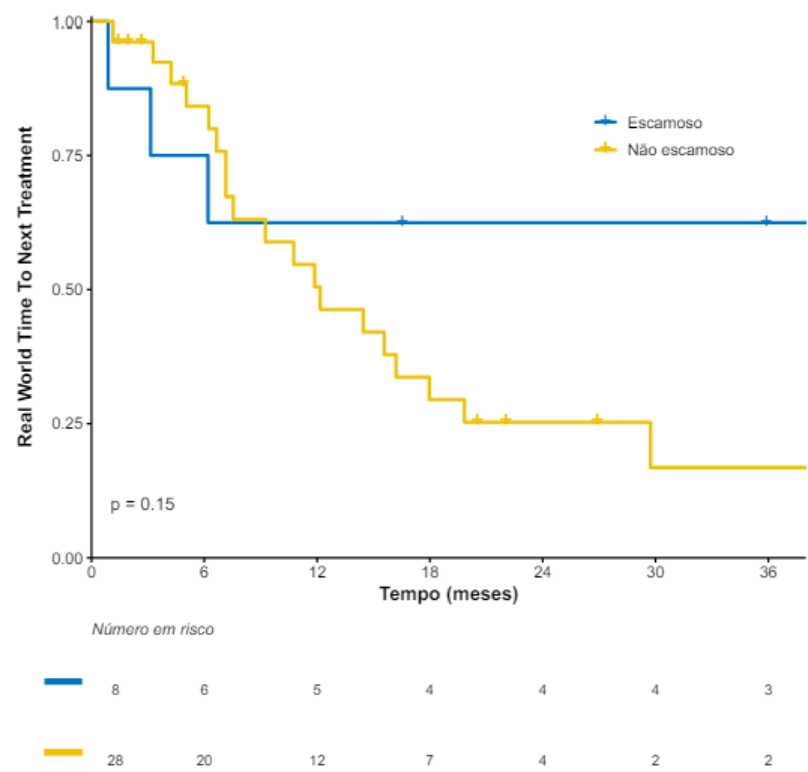


Figura 18. Tempo até o próximo tratamento conforme histologia.

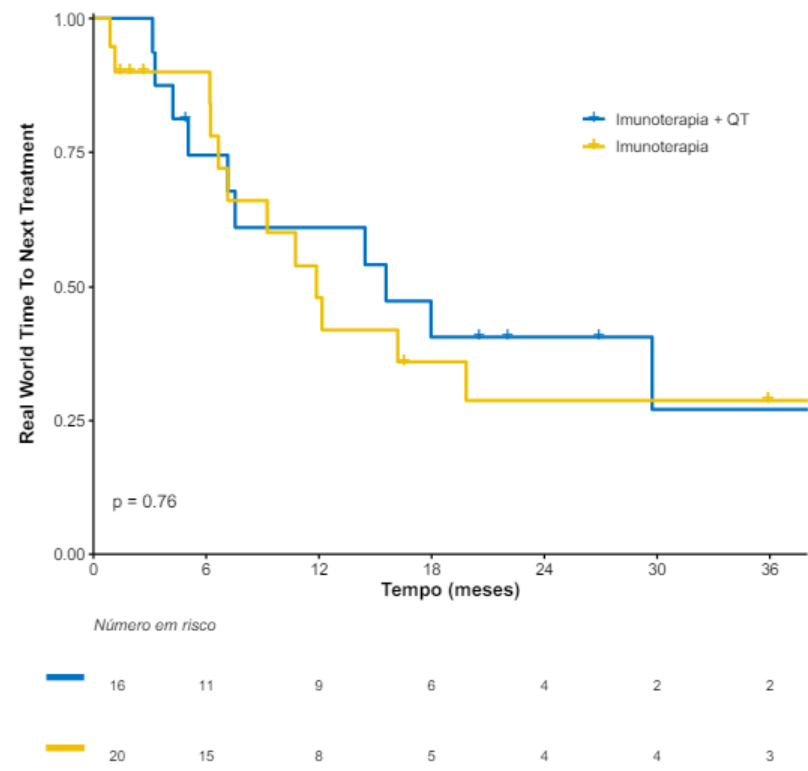


Figura 19. Tempo até o próximo tratamento conforme os tipos de tratamento.

5.6 EVENTOS ADVERSOS

Entre os 20 pacientes que receberam quimioterapia associada a imunoterapia, 40% dos pacientes apresentaram algum evento adverso relacionado ao tratamento, sendo 3 pacientes com evento adverso grau 1-2 e 5 pacientes grau 3-4. Nesse grupo, 20% dos pacientes interromperam o tratamento devido toxicidade limitante.

Entre os 21 pacientes que receberam imunoterapia isolada, 33,3% dos pacientes apresentaram algum evento adverso relacionado ao tratamento, sendo 3 pacientes com evento adverso grau 1-2 e 4 pacientes grau 3-4. Nesse grupo, 14,3% dos pacientes interromperam o tratamento devido toxicidade limitante.

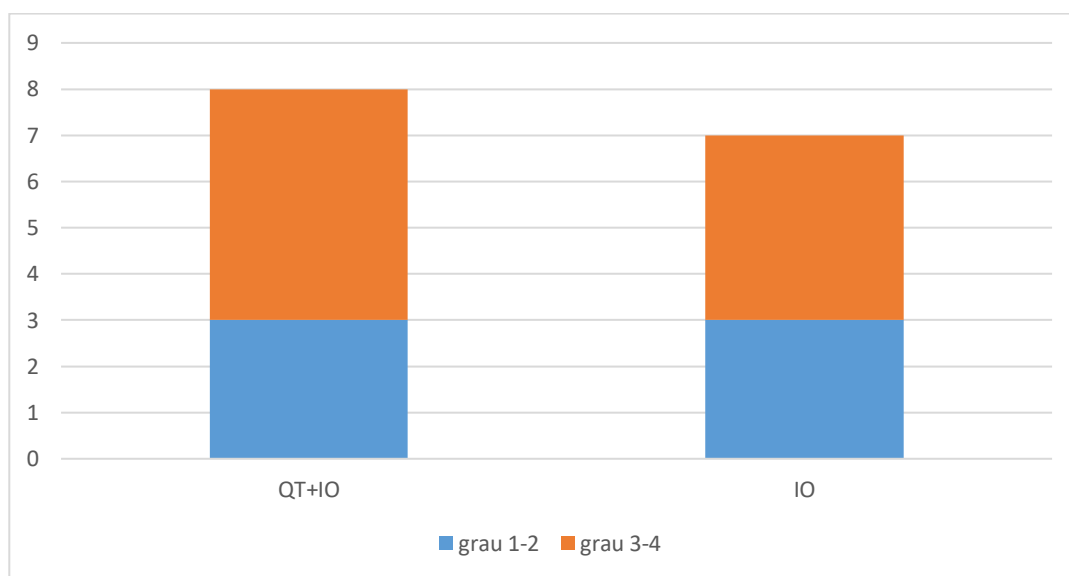


Figura 20. Distribuição dos pacientes conforme eventos adversos grau 1-2 e 3-4 nos grupos de tratamento de quimioterapia combinada com imunoterapia (QT+IO) e imunoterapia isolada (IO).

Entre os eventos adversos mais frequentes apresentados no grupo que recebeu a combinação, destaca-se a náusea, mielotoxicidade, neutropenia febril, fadiga e colite. No grupo da imunoterapia isolada, foi mais frequente a toxicidade imunomediada dermatológica, pulmonar e hepática.

Evento grau 3-4	QT+IO	IO
Náusea	3	0
Fadiga	2	1
Mielotoxicidade	3	0
Neutropenia febril	3	0
Dermatite	1	3
Pneumonite	0	3
Miosite	0	1
Hepatite	0	1
Colite	1	0

Tabela 7. Distribuição dos pacientes conforme evento adverso grau 3-4.

6. DISCUSSÃO

O câncer de pulmão incorporou os avanços no tratamento oncológico nos últimos anos, tanto nas análises moleculares quanto nas modalidades de tratamento como a imunoterapia e terapia alvo. Mesmo diante desses avanços no tratamento e de mudanças no acesso à informação e políticas de saúde pública o câncer de pulmão lidera os números de mortalidade por câncer e ocupa espaço entre os cânceres mais incidentes entre mulheres e homens no mundo.

Hoje a decisão do tratamento do câncer de pulmão metastático depende, além das condições clínicas do paciente, do tipo histológico e análise molecular. Uma análise molecular básica compreende a pesquisa de expressão de PD-L1, mutações em EGFR rearranjos em ALK e ROS-1. A partir dessas análises, o tratamento é direcionado para as modalidades de tratamento, quimioterapia, imunoterapia, terapia alvo ou combinações.

O PD-L1 é um biomarcador para resposta ao tratamento com a imunoterapia. Ao longo dos últimos anos, a compreensão das vias moleculares levou questionamentos em relação ao seu potencial de predição de resposta e os fatores de possível associação. O desafio é entender qual o perfil de paciente para cada tipo de tratamento. No cenário de PD-L1 com alta expressão, é possível indicar mais de uma modalidade de tratamento, e nos últimos anos, mais de uma possibilidade de medicação, em geral, diferentes tipos de imunoterapia associadas ou não com quimioterapia baseada em platina.

A partir de um banco de 801 pacientes com câncer de pulmão metastático, 8,8% pacientes apresentavam PD-L1 $\geq$ 50%. Em um estudo que avaliou a prevalência de PD-L1 na população brasileira, dos 1512 pacientes incluídos, a prevalência de TPS 50% foi de 17,83%(Gelatti et al., 2020). O perfil demográfico também foi semelhante, no estudo aqui conduzido, entre os 57 pacientes, com câncer de pulmão não pequenas células avançado, EGFR, ALK e ROS1 negativos, a média de idade foi de 68,6 anos e mais da metade eram homens.

Uma maior prevalência do tipo histológico nesses pacientes com alta expressão de PD-L1 foi a não escamosa, 82,1% dos pacientes. Alguns estudos avaliaram a relação dos adenocarcinomas de pulmão com a alta expressão de PD-L1 nas células tumorais, os dados mostraram uma associação de aproximadamente 22% dos pacientes com adenocarcinoma e PD-

L1 $\geq$ 50% (Herbst et al., 2016)(Gelatti et al., 2020) (Chen et al., 2023). Vale destacar que avaliamos uma população com doença avançada predominantemente a partir de um banco de pacientes que realizaram NGS. Uma ampla pesquisa molecular, está indicada para adenocarcinomas, para direcionar o uso das terapias alvo. No carcinoma espinocelular, a avaliação do PD-L1 em painéis menores é adequada.

Existem fatores pré-analíticos, analíticos e pós-analíticos que podem influenciar no resultado do PDL-1. Os diferentes testes avaliados em estudos clínicos não apresentam resultados semelhantes, porém estudos comparativos validaram que 22C3, SP263 e 28-8 são testes intercambiáveis. Os testes SP142 e 73-10 são métodos significativamente diferentes. Independentemente do teste é importante a qualidade pré-analítica é essencial para a acurácia dos resultados (Hendriks et al., 2023). Assim, não foi estratificado por tipo de teste, visto que os clones 22C3- Dako e SP 263-Ventana são os utilizados na prática de análises moleculares de câncer de pulmão.

Em relação as características clínicas a maioria dos pacientes apresentavam bom status funcional. A população com ECOG OS 2 na maioria das vezes não é incluída em estudos clínicos. Em estudos retrospectivos, foi demonstrado piores desfechos com significância estatística em taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global nessa população em relação aos pacientes com ECOG 0-1. É necessário considerar que existem limitações na determinação do status de desempenho de um paciente entre os avaliadores (Alessi et al., 2020).

A distribuição dos sítios de metástases foi tipicamente característica do câncer de pulmão. O acometimento secundário mais prevalente foi no pulmão, seguido de ossos, sistema nervoso central, pleura, linfonodos, adrenal e fígado. Aproximadamente metade dos pacientes apresentavam pelo menos 1 comorbidade associada. As características individuais e do acometimento da doença destacam a heterogeneidade do câncer de pulmão.

A maior parte da população estudada apresentava histórico de consumo de tabaco. A carga tabágica média foi de 53,8 anos/maço e 80,4% dos pacientes eram tabagistas ou ex-tabagistas. Na estratificação conforme PD-L1 foram encontradas algumas tendências. Os pacientes foram divididos entre PD-L1 50-89% e PD-L1 90-100%, com 37 e 20 casos respectivamente. No grupo PD-L1 50-89%, 78,4% dos pacientes eram tabagistas ou ex-tabagistas e 82,2% no grupo PD-L1 90-100%. A carga tabágica média foi de 63,4 maços/ano no grupo PD-L1 50-89% e 37,3 maços/ano no grupo PD-L1 90-100%, com $p=0,009$. A alta

prevalência de tabagismo entre pacientes com alta expressão de PD-L1 é bem documentada. Estudos indicam que mais de 70% dos pacientes com CPNPC e alta expressão de PD-L1 têm histórico de tabagismo, com uma carga tabágica média frequentemente acima de 50 maços/ano. A diferença na carga tabágica entre os grupos pode refletir variações na biologia tumoral e na resposta ao tabagismo. (Chen et al., 2023)

Em relação ao IMC, foi encontrado um IMC médio de 25,8 na população, acima do normal, com PD-L1 $\geq$ 50% e na estratificação conforme PD-L1, 18,9% dos pacientes no grupo PD-L1 50-89% tinham IMC >30, comparado a 5% no grupo PD-L1 90-100%. A literatura aponta que o IMC médio em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células varia de 24 a 27, o que é consistente com a média da população ocidental e com os dados apresentados. Dados de obesidade e expressão de PD-L1 não são encontrados na literatura. (Dantoing et al., 2021).

A seleção de pacientes foi impactada pela presença de mutações *driver* na população com alta expressão de PDL-1. Muitos pacientes recebem a terapia alvo direcionada para a mutação na primeira linha. Entre os 71 pacientes selecionados com câncer de pulmão metastático apresentando alta expressão de PD-L1, 61,9% apresentavam mutações *driver* na análise molecular. Especificamente foram encontradas mutações *driver* em EGFR (9,8%), ALK (5,6%), ROS1 (4,2%), MET (9,8%), RET (1,4%), HER2 (14%), BRAF (2,8%), KRAS (26,6%). Essa alta prevalência de mutações observada mostra uma tendência similar de coocorrência de mutações e alta expressão de PD-L1 em CPNPC metastático.

Na análise por estratificação de PD-L1, excluindo as alterações nos genes de EGFR, ALK e ROS1, aproximadamente metade dos pacientes não apresentavam mutações *driver* na população PD-L1 50-89% e 1/3 na população PD-L1 90-100%. É possível destacar que embora sem diferença estatística, 29,7% e 40% dos pacientes apresentavam mutação no KRAS no grupo PD-L1 50-89% e PD-L1 90-100% respectivamente.

As mutações no gene EGFR no câncer de pulmão são bem conhecidas e frequentemente não analisadas em estudos de eficácia da imunoterapia. Estudos sugerem que mesmo que com alta expressão de PD-L1, esses pacientes podem não apresentar boas respostas com a imunoterapia devido a menor inflamação tumoral inerente aos tumores com mutações em EGFR. Os rearranjos nos genes de ALK, ROS1, RET e amplificações em MET apresentam semelhantes respostas menos favoráveis com a imunoterapia independentemente da expressão de PD-L1. Comparadas as outras mutações *driver*, mutações em HER2 e BRAF podem

apresentar resposta intermediária com o tratamento com os inibidores de PD-1/PD-L1. (Dantoing et al., 2021)

As mutações no gene KRAS são as mais comuns entre as mutações *driver* e historicamente consideradas difíceis de tratar. Novas terapias alvo direcionadas estão em promissor desenvolvimento. A resposta a imunoterapia em pacientes com mutações KRAS pode ser melhor que em outros subtipos com mutações *driver*, especialmente em tumores com alta expressão de PD-L1. (Knetki-Wróblewska et al., 2022) (Dantoing et al., 2021)

Ao longo do surgimento de estudos em imunoterapia para câncer de pulmão, também foram sendo descobertas as mutações *driver* e a partir de então, tem se estudado as comutações. Hoje, a maior parte das mutações encontradas nessa análise apresentam terapia alvo direcionada como tratamento padrão de primeira linha. Nos pacientes incluídos nesse estudo, que receberam imunoterapia isolada ou combinada com quimioterapia baseada em platina alguns apresentavam alterações driver nos genes EGFR, ROS1, HER2, MET, RET e KRAS. Estes achados ressaltam a importância de personalizar o tratamento do câncer de pulmão com base no perfil molecular do tumor e na expressão de PD-L1. (Dantoing et al., 2021) (Knetki-Wróblewska et al., 2022).

A distribuição entre os braços de tratamento foi equilibrada, considerando um estudo retrospectivo e observacional, 52,6% dos pacientes receberam imunoterapia isolada e 47,4% receberam a combinação de imunoterapia e quimioterapia.

A sobrevida global mediana foi de 45,9 meses. No braço da quimioterapia associada a imunoterapia a SG mediana foi de 27,9 meses, e no braço da imunoterapia isolada foi de 36,8 meses. Não houve diferença estatística entre os braços, com $p=0,17$.

Embora sem significância estatística o valor numérico da sobrevida global da imunoterapia isolada, de 36,8 meses, é concordante com os estudos pivotais, como o KEYNOTE 024, onde o Pembrolizumabe demonstrou aproximadamente o dobro de sobrevida em comparação com quimioterapia baseada em platina, 30 meses *versus* 14,2 meses, em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células metastático com PD-L1 alto expressor. (Reck et al., 2019)

O valor numérico da sobrevida global da imunoterapia combinada com quimioterapia baseada em platina, de 27,9 meses, também foi semelhante aos dados conhecidos. Como na avaliação por $PD-L1 \geq 50\%$ do KEYNOTE 189, que a SG mediana foi de 27,7 meses para a combinação *versus* 10,1 meses para a imunoterapia isolada. (Gadgeel et al., 2020)

Não houve diferença em sobrevida global entre os grupos analisados, PD-L1, 50-89% e $\geq 90\%$, status tabágico, presença de comorbidades, sítios de metástases acometidos, IMC <30 ou ≥ 30 e histologia escamosa ou não.

Os estudos até aqui relatados demonstraram que a alta expressão de PD-L1 é um fator preditivo positivo para resposta a imunoterapia, com uma tendência a melhor eficácia com imunoterapia conforme a expressão do biomarcador. Nessa análise não houve diferença em sobrevida global na estratificação entre 50-89% e $\geq 90\%$, sugerindo que o benefício é mantido dentro da faixa de $\geq 50\%$.

O status tabágico é sabidamente fator de influência na efetividade da imunoterapia, fumantes atuais ou ex-fumantes apresentaram uma sobrevida global mediana de 30,3 meses em relação a 27,9 meses nos não fumantes. Embora sem diferença nesse estudo, uma tendência a melhores desfechos pode sugerir uma melhor resposta devido a uma maior carga mutacional.

As comorbidades associadas as condições clínicas do paciente podem afetar a tolerância ao tratamento, mas não impactam na eficácia da imunoterapia. O sítio de acometimento de metástase pode influenciar na sobrevida, como as metástases cerebrais ou hepáticas que em geral estão associadas a piores prognósticos, aqui não foi possível encontrar diferença na eficácia do tratamento. O índice de massa corporal também não foi fator de diferença na eficácia do tratamento, a literatura é escassa sobre essa relação de resposta imune e quantidade tecido adiposo. Estudos direcionados são necessários, provavelmente outros fatores desempenham papel crucial na resposta ao tratamento.

Não houve diferença na resposta ao tratamento entre a histologia escamosa ou não escamosa. Os adenocarcinomas foram mais amplamente representados nesse estudo. Os estudos, conforme aqui descritos, KEYNOTE 189 e KEYNOTE 407 demonstraram o benefício da imunoterapia em ambas histologias. (Gadgeel et al., 2020) (Robinson et al., 2021)

Na análise por performance status (ECOG), foi observado uma diferença estatisticamente significativa a favor do grupo com ECOG 0-1, com uma sobrevida global mediana de 70,2 meses versus 24,2 meses no grupo ECOG ≥ 2 , com $p=0,021$. Mais da metade dos pacientes aqui incluídos apresentavam ECOG 0-1. Além do fato de uma grande parcela dos pacientes com ECOG >2 não recebem tratamento oncológico sistêmico, é intuitivo colocar o paciente com melhores condições clínicas em uma curva de probabilidade de melhores desfechos.

O TTNT é um desfecho emergente em estudos clínicos. Esse marcador pode ser útil para mensurar a duração do benefício clínico, principalmente em doenças de difícil

determinação da progressão. Também pode ser utilizado em doenças indolentes, em estudos retrospectivos e em estudos baseados em análise de prontuários (Campbell et al., 2020). O TTNT é calculado a partir da data da primeira aplicação do tratamento até a data do início da próxima linha de tratamento ou óbito.

Nesse estudo, o tempo até o próximo tratamento mediano foi de 14,5 meses. Foi observado diferença numérica, sem diferença estatística, entre as análises por estratificação de PDL1, sendo maiores os valores para o grupo PDL1>90% em relação ao grupo PDL1 50-89%, 15,6 *versus* 10,8 meses, em relação ao tipo de tratamento, sendo uma mediana de 15,6 meses para a combinação *versus* 11,9 meses para o grupo da imunoterapia isolada.

Os eventos adversos reportados nesse estudo, conforme análise de prontuário, foram semelhantes aos reportados em estudos com imunoterapia ou combinação. Os eventos graus 1-2 foram semelhantes entre os braços, 14,29% com imunoterapia isolada e 15% na combinação. No KEYNOTE-010 que investigou Pembrolizumabe em pacientes com CPNPC metastático a taxa de eventos adversos grau 1-2 foi semelhante, variando de 15-20% (Herbst et al., 2016). Em relação ao tratamento combinado com quimioterapia, o KEYNOTE -189 relatou 20-25% de eventos adversos grau1-2 (Rodríguez-Abreu et al., 2021).

A combinação com quimioterapia resultou em mais eventos adversos grau 3-4 em comparação com a imunoterapia isolada, 25% e 19% respectivamente. As taxas de eventos grau 3-4 encontradas na literatura variam entre 30-40%, os resultados atuais ligeiramente menores podem refletir melhor manejo das toxicidades e também um reflexo de um estudo retrospectivo, no qual os eventos são reportados pelos examinadores e podem variar. (Rodríguez-Abreu et al., 2021)

O braço da combinação também levou a mais interrupções no tratamento, 20% em relação a 14,29% imunoterapia isolada. A quimioterapia associada ao tratamento levou a eventos variados, como náusea, mielotoxicidade, neutropenia febril, fadiga e colite. No braço a imunoterapia isolada, observou-se mais eventos específicos como toxicidade imunomediada dermatológica, pulmonar e hepática.

A combinação de quimioterapia e imunoterapia apresenta uma maior taxa de eventos adversos graves e interrupções no tratamento, conforme observado tanto nos dados

apresentados quanto na literatura. A imunoterapia isolada, apesar de causar eventos adversos imunomediados específicos, tende a ser mais tolerável, com menos interrupções no tratamento.

7. LIMITAÇÕES E IMPACTO NA PRÁTICA CLÍNICA

Por ser um estudo retrospectivo, unicêntrico, os pacientes foram selecionados de um único centro brasileiro, especializado em oncologia, o que pode limitar os resultados para outras populações e contextos. A coleta de dados retrospectiva está sujeita aos registros médicos, podendo afetar a precisão das informações sobre desfechos clínicos e eventos adversos.

O número pequeno da amostra, pode não ser suficiente para identificar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento, além de impossibilitar análises multivariadas e assim uma avaliação mais robusta do impacto de fatores clínicos ou demográficos nos desfechos.

Considerar essas limitações é crucial para interpretar corretamente os resultados e aplicar as conclusões de forma adequada no contexto clínico e de pesquisa.

8. CONCLUSÃO

O Pembrolizumabe, seja isolado ou combinado com quimioterapia à base de platina, demonstrou eficácia comparável em pacientes brasileiros com câncer de pulmão não pequenas células metastático e alta expressão de PD-L1.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na sobrevida global e no tempo até o próximo tratamento entre os grupos. Os eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos, destacando o perfil de segurança aceitável e a possibilidade de manejo adequado em ambas as modalidades terapêuticas.

Nenhum fator clínico demonstrou diferença significativa na associação ao status de PD-L1 e também nos desfechos de benefício com o tratamento.

A heterogeneidade da população brasileira destaca a importância de estratégias personalizadas para otimizar os resultados clínicos, considerando as características individuais dos pacientes e os desafios associados ao tratamento do câncer de pulmão metastático.

9. REFERÊNCIAS

- Aguilar, E. J., Ricciuti, B., Gainor, J. F., Kehl, K. L., Kravets, S., Dahlberg, S., Nishino, M., Sholl, L. M., Adeni, A., Subegdjo, S., Khosrowjerdi, S., Peterson, R. M., Digumarthy, S., Liu, C., Sauter, J., Rizvi, H., Arbour, K. C., Carter, B. W., Heymach, J. V., ... Awad, M. M. (2019). Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Annals of Oncology*, 30(10), 1653–1659. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz288>
- Akinboro, O., Vallejo, J. J., Nakajima, E. C., Ren, Y., Mishra-Kalyani, P. S., Larkins, E. A., Vellanki, P. J., Drezner, N. L., Mathieu, L. N., Donoghue, M. B., Tang, S., Pazdur, R., Beaver, J. A., & Singh, H. (2022). Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score $\geq 50\%$: FDA pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 40(16_suppl), 9000–9000. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9000
- Alessi, J. V., Ricciuti, B., Jiménez-Aguilar, E., Hong, F., Wei, Z., Nishino, M., Plodkowski, A. J., Sawan, P., Luo, J., Rizvi, H., Carter, B. W., Heymach, J. V., Altan, M., Hellmann, M., & Awad, M. (2020). Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with PD-L1-high ($\geq 50\%$) non-small cell lung cancer and a poor performance status. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(2). <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001007>
- American Cancer Society. (n.d.). 2022-cancer-facts-and-figures. *American Cancer Society*.
- Davis, A. A., & Patel, V. G. (2019). The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 7(1), 278. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0768-9>
- Campbell, B. A., Scarisbrick, J. J., Kim, Y. H., Wilcox, R. A., McCormack, C., & Prince, H. M. (2020). Time to Next Treatment as a Meaningful Endpoint for Trials of Primary Cutaneous Lymphoma. *Cancers*, 12(8), 2311. <https://doi.org/10.3390/cancers12082311>

Chen, W., Chen, J., Zhang, L., Cheng, S., & Yu, J. (2023). Network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor therapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients with PD-L1 expression $\geq 50\%$. *BMC Cancer*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11285-4>

Dantoing, E., Piton, N., Salaün, M., Thiberville, L., & Guisier, F. (2021). Anti-pd1/pd-l1 immunotherapy for non-small cell lung cancer with actionable oncogenic driver mutations. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22126288>

Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., & Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45(2), 228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>

Ferreira Pereira¹, L. F., Sales dos Santos^{2,3}, R., Oliveira Bonomi⁴, D., Franceschini^{3,5}, J., Lopes Santoro⁶, I., Miotto⁷, A., Lins Fagundes de Sousa⁸, T., Caruso Chate⁹, R., Hochegger¹⁰, B., Gomes Neto¹¹, A., Schneider¹², A., de Araújo Neto^{3,13}, C. A., Luiz Escuissato¹⁴, D., Faibischew Prado¹⁵, G., Costa-Silva¹⁶, L., Musa Zamboni^{17,18}, M., Claudio Ghefter^{2,19}, M., Rodrigues Pinto Corrêa²⁰, P. C., Teixeira e Silva Torres²¹, P. P., ... Marques Bernardo²⁵, W. (2024). Lung cancer screening in Brazil: recommendations from the Brazilian Society of Thoracic Surgery, Brazilian Thoracic Association, and Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, e20230233. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230233>

Gadgeel, S., Rodríguez-Abreu, D., Speranza, G., Esteban, E., Felip, E., Dómine, M., Hui, R., Hochmair, M. J., Clingan, P., Powell, S. F., Cheng, S. Y.-S., Bischoff, H. G., Peled, N., Grossi, F., Jennens, R. R., Reck, M., Garon, E. B., Novello, S., Rubio-Viqueira, B., ... Garassino, M. C. (2020). Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell

Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 38(14), 1505–1517.
<https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136>

Gainor, J. F., Rizvi, H., Jimenez Aguilar, E., Skoulidis, F., Yeap, B. Y., Naidoo, J., Khosrowjerdi, S., Mooradian, M., Lydon, C., Illei, P., Zhang, J., Peterson, R., Ricciuti, B., Nishino, M., Zhang, J., Roth, J. A., Grishman, J., Anderson, D., Little, B. P., ... Hellmann, M. D. (2020). Clinical activity of programmed cell death 1 (PD-1) blockade in never, light, and heavy smokers with non-small-cell lung cancer and PD-L1 expression $\geq 50\%$. *Annals of Oncology*, 31(3), 404–411. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.015>

Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., Domine, M., Clingan, P., Hochmair, M. J., Powell, S. F., Cheng, S. Y.-S., Bischoff, H. G., Peled, N., Grossi, F., Jennens, R. R., Reck, M., Hui, R., Garon, E. B., Boyer, M., ... Garassino, M. C. (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(22), 2078–2092. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801005>

Garon, E. B., Rizvi, N. A., Hui, R., Leighl, N., Balmanoukian, A. S., Eder, J. P., Patnaik, A., Aggarwal, C., Gubens, M., Horn, L., Carcereny, E., Ahn, M.-J., Felip, E., Lee, J.-S., Hellmann, M. D., Hamid, O., Goldman, J. W., Soria, J.-C., Dolled-Filhart, M., ... Gandhi, L. (2015). Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(21), 2018–2028. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>

Gelatti, A. C. Z., Cordeiro de Lima, V. C., Freitas, H., Werutsky, G., Gaiger, A. M., Klock, C., Viola, P. P., Shiang, C., de Macedo, M. P., Lopes, L. F., De Marchi, P., Albino da Silva, E. C., Moura, F., Borges, G., Zaffaroni, F., Nunes Filho, P. R., Araujo, L. H., Mascarenhas, E., Mathias, C., ... Zukin, M. (2020). Real-World Prevalence of PD-L1 Expression Among Tumor Samples From Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, 21(6), e511–e515. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.04.007>

Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E. E., Nicholson, A. G., Groome, P., Mitchell, A., Bolejack, V., Ball, D., Beer, D. G., Beyruti, R., Detterbeck, F., Edwards, J., Galateau-Sallé, F., Giroux, D., Gleeson, F., Huang, J., ... Yokoi, K. (2016). The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage

groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(1), 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>

Haslam, A., & Prasad, V. (2019). Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs. *JAMA Network Open*, 2(5), e192535. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.2535>

Hellmann, M. D., Nathanson, T., Rizvi, H., Creelan, B. C., Sanchez-Vega, F., Ahuja, A., Ni, A., Novik, J. B., Mangarin, L. M. B., Abu-Akeel, M., Liu, C., Sauter, J. L., Rekhtman, N., Chang, E., Callahan, M. K., Chaft, J. E., Voss, M. H., Tenet, M., Li, X.-M., ... Wolchok, J. D. (2018). Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*, 33(5), 843–852.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.018>

Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J., Mok, T. S., Nestle, U., Passaro, A., Peters, S., Planchard, D., Smit, E. F., Solomon, B. J., Veronesi, G., & Reck, M. (2023a). Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 34(4), 358–376. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013>

Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J., Mok, T. S., Nestle, U., Passaro, A., Peters, S., Planchard, D., Smit, E. F., Solomon, B. J., Veronesi, G., & Reck, M. (2023b). Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 34(4), 339–357. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>

Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D.-W., Felip, E., Pérez-Gracia, J. L., Han, J.-Y., Molina, J., Kim, J.-H., Arvis, C. D., Ahn, M.-J., Majem, M., Fidler, M. J., de Castro, G., Garrido, M., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Im, E., Dolled-Filhart, M., & Garon, E. B. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10027), 1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)

Knetki-Wróblewska, M., Wojas-Krawczyk, K., Kowalski, D. M., & Krzakowski, M. (2022). Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Coexistence of High PD-L1 Expression and RET Fusion—Which Path Should We Follow? Case Reports and Literature Review. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 11, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm11061630>

Kris, M. G., Johnson, B. E., Berry, L. D., Kwiatkowski, D. J., Iafrate, A. J., Wistuba, I. I., Varella-Garcia, M., Franklin, W. A., Aronson, S. L., Su, P.-F., Shyr, Y., Camidge, D. R., Sequist, L. V., Glisson, B. S., Khuri, F. R., Garon, E. B., Pao, W., Rudin, C., Schiller, J., ... Bunn, P. A. (2014). Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA*, 311(19), 1998. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>

Leighl, N. B., Hellmann, M. D., Hui, R., Carcereny, E., Felip, E., Ahn, M.-J., Eder, J. P., Balmanoukian, A. S., Aggarwal, C., Horn, L., Patnaik, A., Gubens, M., Ramalingam, S. S., Lubiniecki, G. M., Zhang, J., Piperdi, B., & Garon, E. B. (2019). Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(4), 347–357. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30500-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30500-9)

Lisberg, A., Cummings, A., Goldman, J. W., Bornazyan, K., Reese, N., Wang, T., Coluzzi, P., Ledezma, B., Mendenhall, M., Hunt, J., Wolf, B., Jones, B., Madrigal, J., Horton, J., Spiegel, M., Carroll, J., Gukasyan, J., Williams, T., Sauer, L., ... Garon, E. B. (2018). A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Patients With Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, 13(8), 1138–1145. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.035>

Matsubara, T., Takamori, S., Haratake, N., Toyozawa, R., Miura, N., Shimokawa, M., Yamaguchi, M., Seto, T., & Takenoyama, M. (2020). The impact of immune-inflammation-nutritional parameters on the prognosis of non-small cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Journal of Thoracic Disease*, 12(4), 1520–1528. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.02.27>

Mazieres, J., Drilon, A., Lusque, A., Mhanna, L., Cortot, A. B., Mezquita, L., Thai, A. A., Mascoux, C., Couraud, S., Veillon, R., Van den Heuvel, M., Neal, J., Peled, N., Früh, M., Ng,

T. L., Gounant, V., Popat, S., Diebold, J., Sabari, J., ... Gautschi, O. (2019). Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Annals of Oncology*, 30(8), 1321–1328. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>

Norum, J., & Nieder, C. (2018). Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of the literature. *ESMO Open*, 3(6). <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000406>

Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5(6), 649–655.

Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Vandormael, K., Riccio, A., Yang, J., Pietanza, M. C., & Brahmer, J. R. (2019). Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology*, 37(7), 537–546. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>

Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Leiby, M. A., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Rangwala, R., & Brahmer, J. R. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>

Robinson, A. G., Vicente, D., Tafreshi, A., Parra, H. S., Mazieres, J., Cicin, I., Medgyasszay, B., Rodríguez-Cid, J., Okamoto, I., Lee, S., Ramlau, R., Vladimirov, V., Cheng, Y., Halmos, B., Liu, C.-C., Schwarzenberger, P., Piperdi, B., & Paz-Ares, L. (2021). 970 First-line pembrolizumab plus chemotherapy for patients with advanced squamous NSCLC: 3-year follow-up from KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(4), S748–S749. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(21\)01939-0](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(21)01939-0)

Rodríguez-Abreu, D., Powell, S. F., Hochmair, M. J., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., Speranza, G., De Angelis, F., Dómine, M., Cheng, S. Y., Bischoff, H. G., Peled, N., Reck, M., Hui, R., Garon, E. B., Boyer, M., Kurata, T., Yang, J., Pietanza, M. C., ... Garassino, M. C. (2021). Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Annals of Oncology*, 32(7), 881–895. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.008>

Santos, M. de O., Lima, F. C. da S. de, Martins, L. F. L., Oliveira, J. F. P., Almeida, L. M. de, & Cancela, M. de C. (2023). Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 69(1). <https://doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2023v69n1.3700>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. (2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

Vicent T. DeVita, J., Theodore S. Lawrence, & Steven A. Rosenberg. (2023). *Cancer, principles and practice of oncology* (12h ed.). Wolters Kluwer.

ANEXOS

TNM - AJCC 8a edição

T – TUMOR PRIMÁRIO	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado ou é comprovado pela presença de células neoplásicas em lavado brônquico, mas não é visualizado por imagem
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor < 3 cm em sua maior dimensão, sem evidência de invasão do brônquio principal
T1mi	Adenocarcinoma minimamente invasivo (< 3 cm em sua maior dimensão), com padrão predominantemente lepidico e < 5 mm de invasão
T1a	Tumor < 1 cm em sua maior dimensão. Tumor superficial e espalhado de qualquer tamanho cujo componente invasivo é limitado à parede brônquica
T1b	Tumor > 1 cm, mas ≤ 2 cm em sua maior dimensão
T1c	Tumor > 2 cm, mas ≤ 3 cm em sua maior dimensão
T2	Tumor > 3 cm, mas ≤ 5 cm ou com uma das seguintes características: • Envolve o brônquio principal, sem envolvimento da carina; • Invade a pleura visceral; • Associado a atelectasias ou pneumonia obstrutiva com extensão para a região hilar, envolvendo parte ou todo o pulmão.
T2a	Tumor > 3 cm, mas ≤ 4 cm em sua maior dimensão
T2b	Tumor > 4 cm, mas ≤ 5 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor > 5 cm, mas ≤ 7 cm em sua maior dimensão ou invadindo diretamente uma das seguintes estruturas: Pleura parietal, parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), nervo frênico e pericárdio parietal ou nódulo (s) tumoral no mesmo lobo que o primário
T4	Tumor > 7 cm ou tumor de qualquer tamanho invadindo uma ou mais das seguintes estruturas: diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral ou carina. Nódulo (s) tumoral em um lobo ipsilateral diferente daquele do primário
N – LINFONODOS REGIONAIS	
NX	Linfonodos regionais não podem ser acessados
N0	Ausência de comprometimento linfonodal regional

N1	Metástases em linfonodos peribronquiais ipsilaterais e/ou hilares ipsilaterais e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta
N2	Metástases em linfonodos mediastinais ipsilateral e/ou subcarinal
N3	Metástases em linfonodos mediastinais contralaterais, hilares contralaterais, escalenos ipsilaterais ou contralaterais ou linfonodos supraclaviculares
M – METÁSTASES A DISTÂNCIA	
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Metástases a distância
M1a	Nódulo (s) tumorais em um lobo contralateral. Nódulos pleurais ou pericárdicos ou derrame pleural ou pericárdico maligno
M1B	Metástase extratorácica única em um único órgão (Inclui o envolvimento de um único linfonodo não regional)
M1C	Metástases múltiplas em um único órgão ou em múltiplos órgãos

Quadro 1b. AJCC. Grupos prognósticos

T	N0	N1	N2	N3	M1A	M1B	M1C
TX	Oculto	-	-	-	-	-	-
Tis	0	-	-	-	-	-	-
Tmi	IA1	-	-	-	-	-	-
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Anexo 1. TNM - AJCC 8a edição (Goldstraw et al., 2016)

Response evaluation criteria in solid tumors - RECIST v1.1

RECIST	CRITÉRIOS DE RESPOSTA
Resposta Completa (RC)	Desaparecimento, em comparação ao baseline, de todas as lesões alvo e redução de todos os linfonodos patológicos para < 10mm.
Resposta parcial (RP)	Redução $\geq 30\%$, em comparação ao baseline, da soma dos maiores diâmetros de todas as lesões alvo.
Doença estável (DE)	Sem critérios para RP ou PD.

Anexo 2. RECIST v1.1(Eisenhauer et al., 2009)

Escala de *performance status* - ECOG

VALOR	DEFINIÇÃO
0	Totalmente ativo e sem restrições de atividade.
1	Restrito a atividades físicas, mas deambulando e apto para realizar atividades laborais leves.
2	Incapaz de realizar atividades laborais, mas deambulando e com autocuidado presente.
3	Autocuidado limitado e confinado ao leito ou cadeira durante mais de 50%do período em que permanece acordado.
4	Impossível o autocuidado e totalmente confinado ao leito ou cadeira.
5	Óbito

Anexo 3. Escala ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*. (Oken et al., 1982)