

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Farmacocinética Clínica dos anticorpos monoclonais usados no cancro do pulmão

Beatriz Vilhena Pais

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Paula Ramos Carrondo Dias de Matos, Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Farmacocinética Clínica dos anticorpos monoclonais usados no cancro do pulmão

Beatriz Vilhena Pais

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Paula Ramos Carrondo Dias
de Matos, Professora Auxiliar

2023

Resumo

A neoplasia do pulmão é um problema de saúde *major*, constituindo a principal causa de morte por cancro a nível mundial. Em Portugal, cerca de 75% dos casos são diagnosticados em estadios localmente avançados ou metastáticos, conferindo uma taxa de sobrevivência a cinco anos de apenas 6%. De acordo com a histologia, esta patologia pode ser classificada em carcinoma pulmonar de pequenas células e carcinoma pulmonar de não-pequenas células, que representa a grande maioria dos casos diagnosticados.

Com o decorrer dos avanços científicos e tecnológicos, surgiu uma nova abordagem terapêutica personalizada e altamente seletiva, a imunoterapia. Através da intervenção do sistema imunitário na regulação dos mecanismos de controlo e proliferação tumoral, a imunoterapia tem vindo a melhorar *outcomes* clínicos e a transformar o prognóstico desta neoplasia. Um dos exemplos mais representativos das terapêuticas imunológicas são os inibidores do *checkpoint* imunitário, com destaque para o atezolizumab, nivolumab e pembrolizumab.

Apesar do impacto clínico significativo associado à utilização destes fármacos, apenas 20% a 40% dos doentes exibem taxas de sobrevivência duradouras, após o término da terapêutica. Desta forma, urge investigar e compreender as propriedades farmacocinéticas intrínsecas a estes fármacos e o seu contributo para as variações intra e interindividuais observadas, tanto na exposição, como na resposta à terapêutica. Ademais, estudos recentes têm demonstrado que, ao serem administradas doses previamente estabelecidas pelas autoridades reguladoras competentes são alcançados níveis sobre-terapêuticos no estado estacionário. Todavia, pouca importância tem sido atribuída à análise destas discrepâncias e permanecem dúvidas quanto à metodologia preferencial a adotar no estabelecimento de regimes posológicos para estes fármacos: doses fixas pré-estabelecidas *versus* doses ajustadas ao peso corporal.

Com a evolução da medicina de precisão, surge a monitorização farmacocinética da terapêutica, que através da individualização farmacoterapêutica, assegura a maximização da eficácia clínica e, reduz a ocorrência de exposições sub-terapêuticas ou níveis de toxicidade inaceitáveis. Neste âmbito, é também necessário investir na validação de biomarcadores, capazes de prever e monitorizar a resposta à terapêutica com estes fármacos.

Palavras-chave: Cancro do Pulmão, Imunoterapia, Inibidores do *Checkpoint* Imunitário, Propriedades Farmacocinéticas, Monitorização Terapêutica de Fármacos.

Abstract

Lung cancer is a major health problem and the leading cause of cancer death worldwide. In Portugal, around 75 per cent of cases are diagnosed at a locally advanced or metastatic stage, giving a five-year survival rate of just 6 per cent. According to histology, this pathology can be classified into small cell lung carcinoma and non-small cell lung carcinoma, which represents the vast majority of diagnosed cases.

With scientific and technological advances, a new personalised and highly selective therapeutic approach has emerged: immunotherapy. Through the intervention of the immune system in the regulation of tumor control and proliferation mechanisms, immunotherapy has been improving clinical outcomes and transforming the prognosis of this neoplasm. One of the most representative examples of immunological therapies are immune checkpoint inhibitors, particularly atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab.

Despite the significant clinical impact associated with the use of these drugs, only 20% to 40% of patients have long-lasting survival rates after the end of therapy. There is therefore an urgent need to investigate and understand the intrinsic pharmacokinetic properties of these drugs and their contribution to the intra- and inter-individual variations observed in both exposure and response to therapy. In addition, recent studies have shown that when administered doses previously established by the competent regulatory authorities, over-therapeutic levels are achieved at steady state. However, little importance has been attached to analysing these discrepancies and doubts remain as to the preferred methodology to adopt when establishing dosage regimens for these drugs: fixed pre-established doses versus doses adjusted to body weight.

With the evolution of precision medicine comes pharmacokinetic monitoring of therapy, which, through pharmacotherapeutic individualisation, ensures the maximisation of clinical efficacy and reduces the occurrence of sub-therapeutic exposures or unacceptable levels of toxicity. In this context, it is also necessary to invest in the validation of biomarkers capable of predicting and monitoring the response to therapy with these drugs.

Keywords: Lung Cancer, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors, Pharmacokinetic properties, Therapeutic Drug Monitoring.

Dedicatória

À minha avó Adelaide,

Pelo exemplo de força, coragem e dedicação.
Obrigada por existires e por tudo o que me
proporcionas.

Agradecimentos

Primeiramente, à Professora Doutora Ana Paula Carrondo agradeço o apoio e a confiança depositada, ao ter aceite o desafio de orientar esta dissertação. Também pelo rigor manifestado no decurso deste trabalho, bem como a disponibilidade demonstrada para o esclarecimento de dúvidas. Grata por todos os ensinamentos e por me ter despertado para a importância da Farmacocinética Clínica.

Agradeço também a todos os docentes que se cruzaram no meu caminho, e que contribuíram com a sua dedicação e conhecimento para a minha formação tanto a nível profissional como pessoal.

À minha família, e em especial aos meus pais, irmão e avós agradeço por todo carinho e apoio, pelos valores e força transmitidos, impulsionando-me sempre a alcançar os meus objetivos.

Ao Tomé, por toda a partilha, cumplicidade e apoio incondicional em todas as vertentes da minha vida e por ter sempre uma palavra de carinho em todas as situações.

Aos meus amigos, os de sempre e os que se tornaram ao longo deste percurso, agradeço por toda a amizade e apoio, pelos bons momentos e memórias que me têm proporcionado.

A todos os que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, o meu mais sincero agradecimento.

Abreviaturas

ADAs - Anticorpos anti-fármaco (*anti-drug antibodies*)

ADC - Adenocarcinoma

ADME - Absorção, distribuição, metabolização e excreção

ADN - Ácido desoxirribonucleico

Ag - Antígeno

ALBI - *Score* albumina-bilirrubina (*albumin-bilirubin grade*)

ALK - Cinase do linfoma anaplásico (*anaplastic lymphoma kinase*)

ANC - Contagem absoluta de neutrófilos (*absolute neutrophil count*)

APCs - Células apresentadores de antígeno (*antigen presenting cells*)

AUC - Área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo

BRAF - Homólogo B do oncogene viral de sarcoma murino v-raf (*v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*)

CCR - Carcinoma de células renais

CD28/80/86 - *Cluster of differentiation* 28/80/86

CHC - Carcinoma hepatocelular

CIT - Células imunes infiltrantes de tumor

Cl - Depuração (*clearance*)

C_{max} - Concentração plasmática máxima

C_{min} - Concentração plasmática mínima

CMTN - Cancro da mama triplo-negativo

CPCE - Carcinoma pavimentocelular do esófago

CPNPC - Carcinoma pulmonar de não-pequenas células

CPPC - Carcinoma pulmonar de pequenas células

C_{ss} - Concentração plasmática em estado estacionário

CT - Células tumorais

CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

ctDNA - DNA tumoral circulante (*circulating tumor DNA*)

CTLA-4 - Proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (*cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*)

CV% - Coeficiente de variação

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crónica

DNA - *Deoxyribonucleic acid*

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR - Recetor do fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*)

EHIS - Inquérito Europeu de Saúde por Entrevista

EORTC - *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

ESMO - Sociedade Europeia de Oncologia Médica (*European Society for Medical Oncology*)

Fc - Fragmento cristalizável

FcRn - Fragmento cristalizável do recetor neonatal

FDA - *Food and Drug Administration*

GLOBOCAN - *Global Cancer Observatory*

HER2 - Recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (*human epidermal growth factor receptor 2*)

HPV - Papilomavírus Humano

ICI - Inibidores do *Checkpoint* Imunitário

Ig - Imunoglobulina

IHC - Imunohistoquímica

IL-6 - Interleucina-6

irAE - Reação adversa relacionada com o sistema imunitário (*immune-related adverse event*)

ITC - Inibidores da tirosina cinase

IV - Intravenosa

KRAS - Homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato *Kirsten* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue*)

LHc - Linfoma de *Hodgkin* clássico

mAbs - Anticorpos monoclonais (*monoclonal antibodies*)

Mb - Megabase

MET - Recetor do fator de transição epitelial-mesenquimal (*mesenchymal epithelial transition factor receptor*)

MHC - Complexo de histocompatibilidade principal (*major histocompatibility complex*)

MSD - *Merck Sharp & Dohme B.V.*

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

NIH - *National Cancer Institute*

NK - *Natural killer*

NLR - Rácio neutrófilos/linfócitos (*neutrophil/lymphocyte ratio*)

NSCLC - Carcinoma pulmonar de não-pequenas células (*non-small cell lung cancer*)

NTRK - Recetor tirosina cinase neurotrófico (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*)

OMD - Doença oligometastática

OMS - Organização Mundial da Saúde

ORR - Taxa de resposta global (*overall response rate*)

OS - Sobrevivência global (*overall survival*)

PC - Peso corporal

PCR - Proteína C-reativa

PD-1 - Proteína de morte celular programada 1 (*programmed cell death protein 1*)

PD-L1 - Ligando da proteína de morte celular programada 1 (*programmed cell death-ligand 1*)

PD-L2 - Ligando da proteína de morte celular programada 2 (*programmed cell death-ligand 2*)

PET - Tomografia por emissão de positrões

PFS - Sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*)

PLR - Rácio plaquetas/linfócitos (*platelet/lymphocyte ratio*)

PS - *Performance status*

PTEN - Homólogo da fosfatase e tensina

QRT - Quimiorradioterapia

QT - Quimioterapia

RB1 - Retinoblastoma 1

RET - Rearranjado durante a transfecção (*rearranged during transfection*)

RMN - Ressonância magnética nuclear

ROS1 - Recetor tirosina cinase do proto-oncogene ROS1 (*ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase*)

RT - Radioterapia

RxT - Radiografia torácica

SCLC - Carcinoma pulmonar de pequenas células (*small cell lung cancer*)

SI - Sistema imunitário

SS - Estado estacionário (*steady-state*)

$t_{1/2}$ - Tempo de semi-vida

TAC - Tomografia computadorizada

Tc - Linfócitos T citotóxicos

TDM - Monitorização Terapêutica de Fármacos (*therapeutic drug monitoring*)

TFGe - Taxa de filtração glomerular estimada

Th - Linfócitos T *helper*

TILs - Linfócitos infiltrantes de tumor (*tumor-infiltrating lymphocytes*)

TLRs - Recetores *toll-like* (*toll-like receptors*)

TMB - Carga mutacional tumoral (*tumor mutational burden*)

TMDD - Disposição de fármaco mediada pelo alvo (*target-mediated drug disposition*)

TME - Microambiente tumoral (*tumor microenvironment*)

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha*)

TNM - Tumor, nódulos e metástases

TPS - Proporção de marcação das células tumorais (*tumour proportion score*)

TP53 - Proteína tumoral do gene supressor de tumor p53 (*tumor-suppressor gene tumor protein p53*)

TCR - Recetor de células T (*T-cell receptor*)

Treg - Linfócitos T reguladores

UE - União Europeia

UICC - União para Controlo Internacional do Cancro

UMA - Unidade Maço Ano

VALCSG - *Veterans Administration Lung Cancer Study*

VATS - Lobectomia pulmonar vídeo-assistida

Vd - Volume de distribuição

VEB - Vírus *Epstein-Barr*

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

WES - Sequenciação completa do exoma (*whole-exome sequencing*)

Índice:

Resumo	
<i>Abstract</i>	
Dedicatória	
Agradecimentos	
Abreviaturas	
1	Introdução.....13
2	Objetivos14
3	Materiais e Métodos15
4	Cancro do Pulmão16
4.1	Epidemiologia16
4.2	Fatores de Risco17
4.3	Classificação do Cancro do Pulmão.....19
4.3.1	Cancro do Pulmão de Não-Pequenas Células19
4.3.1.1	Adenocarcinoma.....20
4.3.1.2	Carcinoma de Células Escamosas20
4.3.1.3	Carcinoma de Grandes Células21
4.3.2	Cancro do Pulmão de Pequenas Células21
4.4	Evolução e Estadiamento21
4.5	Terapêutica23
4.5.1	CPNPC inicial (estádios I e II).....24
4.5.2	CPNPC localmente avançado (estádio III).....24
4.5.3	CPNPC metastático (estádio IV).....25
4.5.4	CPPC (estádios limitados e avançados)28
5	Imunoterapia.....29
5.1	Inibidores do <i>Checkpoint</i> Imunitário29
5.1.1	Pembrolizumab - Keytruda®31
5.1.2	Nivolumab - Opdivo®.....32
5.1.3	Atezolizumab - Tecentriq®.....34
6	Propriedades Farmacocinéticas de Fármacos.....36
6.1	Propriedades Farmacocinéticas dos Inibidores do <i>Checkpoint</i> Imunitário36
6.1.1	Pembrolizumab - Keytruda®36
6.1.2	Nivolumab - Opdivo®.....37
6.1.3	Atezolizumab - Tecentriq®.....38
6.2	Análise das Propriedades Farmacocinéticas dos Inibidores do <i>Checkpoint</i> Imunitário40
7	Monitorização Terapêutica de Fármacos44
7.1	Objetivos e Critérios.....44
7.2	Dose Fixa <i>versus</i> Dose Ajustada ao Peso Corporal45
7.3	Importância Clínica dos Biomarcadores47
8	Considerações Finais.....51
	Referências Bibliográficas53
	Anexos.....65
A1.	Algoritmo terapêutico utilizado nos estádios iniciais (I-II) e no estadio localmente avançado (III) de CPNPC.65
A2.	Algoritmo terapêutico utilizado nos estádios limitados (I-III) elegível para

tratamento com o intuito curativo) de CPPC.	66
A3. Algoritmo terapêutico utilizado no estadio avançado (IV) e no estadio III não elegível para tratamento com o intuito curativo de CPPC.	67

Índice de Figuras:

Figura 1. Dados estatísticos mundiais referentes ao cancro do pulmão, em 2020.....	16
Figura 2. Distribuição da incidência de cancro por sexo, em Portugal e na União Europeia, no ano de 2020.	16
Figura 3. Distribuição das taxas de tabagismo em Portugal e na União Europeia em 2019, de acordo com as faixas etárias.	18
Figura 4. Definição dos descritores utilizados para o estadiamento tumoral, de acordo com a 8ª edição do sistema de classificação TNM.....	22
Figura 5. Enquadramento da codificação TNM com o estadio correspondente, de acordo com a 8ª edição do sistema de classificação TNM.....	22
Figura 6. Algoritmo terapêutico utilizado no estadio metastático (IV) de CPNPC, após resultado positivo nos testes moleculares.	26
Figura 7. Algoritmo terapêutico utilizado no estadio IV de CPNPC não escamoso, com testes moleculares negativos e sem contra-indicação para imunoterapia.	27
Figura 8. Alvos moleculares de diferentes inibidores do <i>checkpoint</i> imunitário utilizados na prática oncológica.	31
Figura 9. Mecanismos farmacocinéticos responsáveis pela absorção, distribuição, metabolização e eliminação dos inibidores do <i>checkpoint</i> imunitário.	43
Figura 10. Representação geral do mecanismo de distribuição dos anticorpos monoclonais, independentemente do peso corporal apresentado pelo doente.	46

Índice de Tabelas:

Tabela 1. Alterações genéticas e biomarcadores imunológicos analisados no CPNPC metastático, de acordo as recomendações preconizadas pela NCCN e ESMO.....	25
Tabela 2. Visão geral dos principais parâmetros farmacocinéticos dos fármacos inibidores do <i>checkpoint</i> imunitário selecionados.	40
Tabela 3. Relações entre a exposição-eficácia e a exposição-segurança para os fármacos inibidores do <i>checkpoint</i> imunitário selecionados.....	40

1 Introdução

O cancro do pulmão é um termo usado para definir todas as formações tumorais com origem nas células do epitélio respiratório, ao nível dos brônquios, bronquíolos e alvéolos. O processo carcinogénico inicia-se quando ocorrem alterações nos mecanismos de controlo e regulação celular, levando à formação de células anormais que se multiplicam de forma descontrolada. Origina-se assim o tumor primário, capaz de invadir os tecidos circundantes bem como, atingir a corrente sanguínea ou linfática e, assim disseminar-se para outros órgãos e levar ao desenvolvimento de novos tumores, as metástases. (1)

O cancro do pulmão pode ser dividido e classificado em dois grandes grupos: carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) e carcinoma pulmonar de não-pequenas células (CPNPC). O CPNPC representa a maioria dos casos diagnosticados e inclui o carcinoma escamoso, o adenocarcinoma e o carcinoma de grandes células. (1)

As principais manifestações clínicas apresentadas pelos doentes com esta neoplasia incluem: tosse seca ou produtiva, hemoptise, dispneia progressiva, disfagia, dor ou sensação de opressão torácica, rouquidão ou perda vocal, infeções respiratórias frequentes (pneumonias) e fadiga persistente. (2) Sintomas relacionados com a perda de peso não intencional, dor óssea e articular, bem como alterações neurológicas sugerem envolvimento metastático, sendo que os locais mais comuns ao aparecimento de metástases pulmonares englobam os gânglios linfáticos, fígado, pâncreas, glândulas suprarrenais, rins, cérebro e osso. (1,3)

O prognóstico desta neoplasia depende, em grande parte, do estadiamento realizado à data do diagnóstico. Sabe-se que, para tumores em estadios precoces, a taxa de sobrevivência relativa a cinco anos é de, aproximadamente, 60%. No entanto, em Portugal, cerca de 75% dos casos de cancro de pulmão são diagnosticados com doença localmente avançada ou metastática, conferido uma taxa de sobrevivência a cinco anos de apenas 6%. (4)

Em relação ao diagnóstico desta neoplasia, este assenta na realização de exames complementares de diagnóstico não invasivos (radiografia torácica, RxT; ressonância magnética nuclear, RMN; tomografia por emissão de positrões, PET) e de técnicas invasivas (broncofibroscopia, biópsia líquida e testes genéticos). (5)

Atualmente, existem várias modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento do CPNPC, que vão desde a cirurgia, radioterapia, quimioterapia até à utilização de regimes baseados na imunoterapia e em terapêuticas dirigidas. (6)

2 Objetivos

Esta monografia tem como principais objetivos:

- Introduzir a temática do cancro do pulmão: fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, classificação histológica, dados epidemiológicos e fatores de risco;
- Descrever as principais modalidades terapêuticas atualmente disponíveis, de acordo com o estadiamento do CPNPC: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapias direcionadas e imunoterapia;
- Reconhecer o potencial terapêutico da imunoterapia no CPNPC, nomeadamente como terapia biológica personalizada e altamente seletiva, capaz de ativar e estimular o sistema imunitário na resposta anti-tumoral;
- Dar a conhecer um dos exemplos mais representativos das terapêuticas imuno-oncológicas: os inibidores do *checkpoint* imunitário;
- Enunciar e analisar as principais propriedades farmacocinéticas dos anticorpos monoclonais selecionados: atezolizumab, nivolumab e pembrolizumab;
- Avaliar o potencial impacto da Monitorização da Terapêutica de Fármacos na maximização farmacoterapêutica e na individualização de regimes posológicos;
- Detalhar os potenciais biomarcadores utilizados na previsão e monitorização da eficácia clínica, associada à terapêutica com um dos anticorpos mencionados;
- Explorar novas oportunidades terapêuticas e identificar os principais desafios na implementação da farmacocinética clínica nestes fármacos.

3 Materiais e Métodos

Para a elaboração desta revisão bibliográfica foi realizada uma pesquisa de artigos nas bases de dados *Pubmed* e *Google Scholar*, durante o período de janeiro a setembro de 2023, na qual foram incluídos artigos publicados em inglês e português, referentes aos últimos dez anos.

A pesquisa desta revisão bibliográfica foi feita de forma parcelada e diferenciada a cada um dos temas abordados, o que possibilitou uma redação mais objetiva. Na equação da pesquisa, foram utilizadas várias combinações dos seguintes termos: “*Lung cancer*”, “*NSCLC*”, “*SCLC*”, “*Epidemiology*”, “*Clinical manifestations*”, “*Risk factors*”, “*Diagnosis*”, “*Screening*”, “*Treatment*”, “*Prognosis*”, “*Immunotherapy*”, “*Immune checkpoints*”, “*Immune checkpoint inhibitors*”, “*Atezolizumab*”, “*Nivolumab*”, “*Pembrolizumab*”, “*Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties*”, “*Therapeutic drug monitoring*” e “*Biomarkers*”.

Como critérios de inclusão consideraram-se apenas os artigos completos em língua inglesa ou portuguesa, referentes a ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, revisões de literatura e revisões sistemáticas, cujo título ou resumo incluísse os termos supracitados e com relevância para este trabalho.

Desta pesquisa obtiveram-se 447 artigos. A partir desta seleção e de outros artigos pesquisados, através das ferramentas *cited by* e *similar articles*, foram escolhidos 213 artigos, cuja análise culminou no presente trabalho. De forma complementar, foram ainda utilizadas as normas de orientação clínica da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) e da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), bem como dados estatísticos retirados do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) da Organização Mundial da Saúde (OMS), somando assim três referências bibliográficas às anteriormente enunciadas.

Excepcionalmente, foram utilizados artigos derivados de outras pesquisas, nomeadamente do Repositório Científico da Universidade de Lisboa, por se terem demonstrado pertinentes.

Como critérios de exclusão consideraram-se livros ou capítulos, comentários ou artigos que não cumprissem com os critérios de inclusão previamente referidos.

De todos os artigos selecionados, foram incluídas 102 referências na redação da presente monografia.

4 Cancro do Pulmão

4.1 Epidemiologia

De acordo com os dados disponibilizados pelo GLOBOCAN, tal como ilustrado na Figura 1, em 2020 foram diagnosticados, mundialmente, 2 206 771 novos casos de cancro do pulmão, dos quais 65,1% são do sexo masculino e 34,9% do sexo feminino. No que diz respeito à taxa de mortalidade, esta é a neoplasia que apresenta o valor mais elevado, atingindo os 18%, o que equivale a 1 796 144 óbitos. (7)

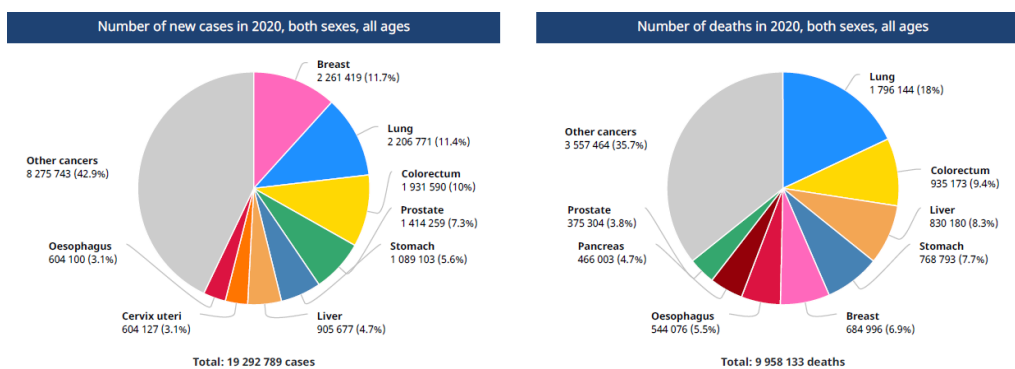


Figura 1. Dados estatísticos mundiais referentes ao cancro do pulmão, em 2020. (7)

Na Figura 2, em relação a Portugal, dados referentes a 2020 estimam 5 410 novos casos de cancro do pulmão, acompanhando a realidade mundial e europeia. No que se refere ao sexo masculino, a sua incidência rondou os 12%, sendo antecedido pelo cancro da próstata (21%) e pelo cancro colorretal (20%). Já no sexo oposto, a incidência foi cerca de 6%, sucedendo o cancro da mama (28%) e o cancro colorretal (16%). (8)

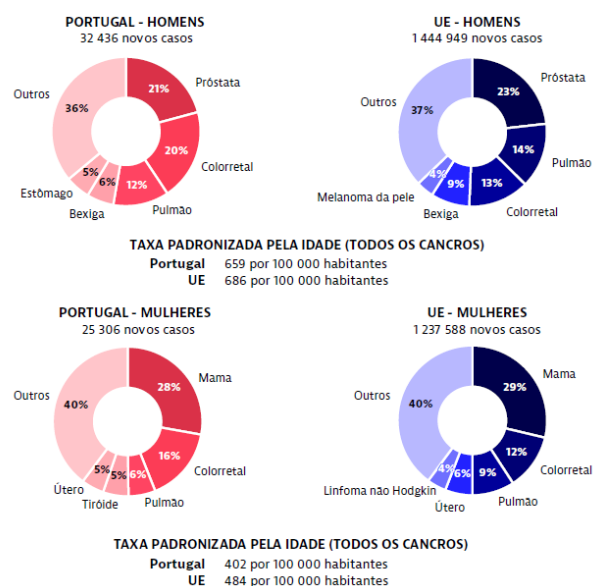


Figura 2. Distribuição da incidência de cancro por sexo, em Portugal e na União Europeia no ano de 2020. (8)

Paralelamente, em 2019 a taxa de mortalidade por cancro do pulmão foi de 38 mortes por 100 000 habitantes, sendo inferior à média da União Europeia (UE) (50 mortes por 100 000 habitantes). É de salientar a diferença estatística observada entre sexos, onde o masculino apresenta valores superiores (66 mortes por 100 000 habitantes) relativamente ao feminino (17 mortes por 100 000 habitantes). (8)

No que diz respeito à taxa de sobrevivência ao cancro do pulmão, esta permanece desproporcionadamente baixa face a outras neoplasias, embora esteja ao mesmo nível da média da UE (16% em Portugal e 15% na UE). (8)

Para o ano de 2040, o GLOBOCAN prevê, para a população portuguesa, um total de 6 450 novos casos de cancro de pulmão, traqueia ou brônquios e 5 850 óbitos associados a estas patologias. (7)

4.2 Fatores de Risco

O cancro do pulmão apresenta uma etiologia multifatorial. Tal deve-se ao facto de o processo de carcinogénese ser desencadeado em resultado da relação entre a exposição prolongada aos agentes etiológicos e a suscetibilidade genética individual aos mesmos.

O tabaco é o principal fator de risco para o desenvolvimento desta neoplasia, sendo responsável por 80-90% das mortes associadas a esta patologia. O fumo do tabaco é constituído por cerca de 4 000 compostos químicos, dos quais 60 são carcinogénicos, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, N-nitrosaminas e aminas aromáticas. Estes compostos causam *stress* oxidativo celular, através da formação de radicais livres de oxigénio e indução de resposta inflamatória. Adicionalmente, são responsáveis pela peroxidação lipídica das membranas celulares e pela formação de aductos mutagénicos com o ácido desoxirribonucleico (ADN). (9)

A probabilidade de desenvolver esta neoplasia é proporcional ao número de anos de exposição ao fumo do tabaco, que pode ser quantificado e expresso em UMA (Unidade Maço Ano = nº de cigarros fumados por dia / 20 x nº anos). (10) Este risco é tanto mais elevado quanto mais precoce for a idade inicial de consumo e, revela-se 15 vezes superior em fumadores, comparativamente a não fumadores. (11)

Apesar dos progressos alcançados, o tabagismo continua a ser um dos problemas de saúde pública mais prioritários em Portugal. De acordo com as conclusões do Inquérito Europeu de Saúde por Entrevista (EHIS) e, tal como ilustrado na Figura 3, a percentagem de fumadores diários de cigarros em Portugal registou uma redução, passando de 16% em 2014 para 12% em 2019 (inferior à média da UE de 18%). Em 2019, a prevalência do tabagismo entre homens (16%) era mais do dobro da prevalência entre mulheres (7%) e, cinco vezes superior em indivíduos com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos (14,5%) do que em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos (2,9%). (8)

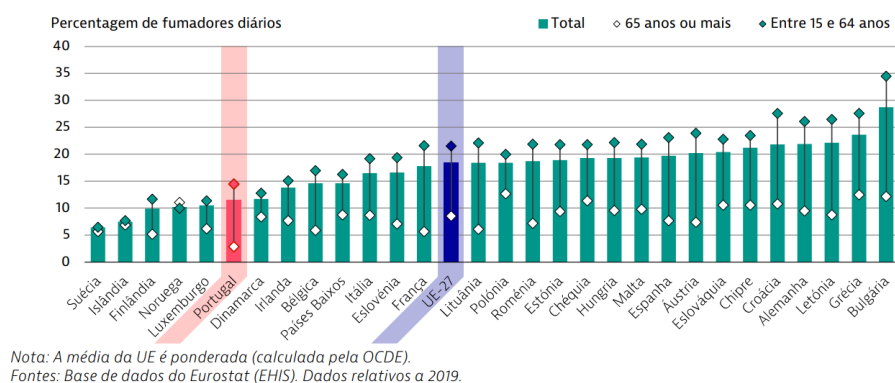


Figura 3. Distribuição das taxas de tabagismo em Portugal e na União Europeia em 2019, de acordo com as faixas etárias. (8)

Importa referir que, a exposição passiva ao fumo do tabaco é também um fator de risco a considerar, na medida em que o risco de desenvolver cancro do pulmão é cerca de 20-30% superior em indivíduos não fumadores expostos ao fumo passivo, comparativamente a indivíduos não fumadores não expostos. (12)

Outros fatores de risco conhecidos, incluem a exposição ocupacional a agentes cancerígenos (radão, asbestos, arsénio e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos) e a exposição a contaminantes ambientais (berílio, níquel, cobre, crómio e cádmio). (13)

A presença de doenças respiratórias crónicas preexistentes, como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), tuberculose, pneumonia, bronquite crónica ou enfisema pulmonar, são também fatores de predisposição para o desenvolvimento desta neoplasia. (13)

Paralelamente, algumas infeções víricas, nomeadamente por Papilomavírus Humano (HPV), Vírus *Epstein-Barr* (VEB) e Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), parecem promover a transmissão para as células hospedeiras de oncogenes víricos envolvidos na carcinogénese do cancro do pulmão. (14)

Também a exposição à radiação ionizante é responsável pela sobre-expressão de oncogenes e pela inativação de genes supressores do tumor, contribuindo para o desenvolvimento desta patologia. (15)

Sabe-se que, para indivíduos com antecedentes familiares de neoplasia, o risco de desenvolver de cancro do pulmão é relativamente baixo (cerca de 8%), quando comparado com o estabelecimento de outras neoplasias. (16)

Por último, porém não menos importante, o estabelecimento desta neoplasia poderá ser também associado à presença de mutações em genes críticos, responsáveis pelo controlo do crescimento e divisão celular (genes supressores tumorais e reguladores da apoptose) ou encarregues pela reparação do material genético danificado (genes reparadores do ADN). (17)

De forma sucinta, as mutações genéticas mais comumente associadas a esta neoplasia são: mutações nos genes EGFR (recetor do fator de crescimento epidérmico), KRAS (homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato *Kirsten*), BRAF (homólogo B do oncogene viral de sarcoma murino *v-raf*) ou TP53 (proteína tumoral do gene supressor de tumor p53); rearranjos nos genes ALK (cinase do linfoma anaplásico) ou ROS1 (recetor tirosina cinase do proto-oncogene ROS1). (18,19)

4.3 Classificação do Cancro do Pulmão

O cancro do pulmão apresenta uma notável complexidade biológica, clínica e patológica. Desta forma, a classificação da neoplasia assume particular relevância, na medida em que a cada subtipo histológico está associado um mecanismo biológico distinto, com prognóstico e abordagens terapêuticas específicas. Assim, o cancro do pulmão pode ser dividido em dois grandes grupos: o carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) e o carcinoma pulmonar de não-pequenas células (CPNPC). (20)

4.3.1 Cancro do Pulmão de Não-Pequenas Células

O CPNPC representa cerca de 80% a 85% dos carcinomas pulmonares e, de acordo com as células que o constituem, subdivide-se em carcinoma de células não escamosas (que inclui o adenocarcinoma, o carcinoma de grandes células e outros subtipos de carcinomas) e em carcinoma de células escamosas (ou epidermóide). (20)

4.3.1.1 Adenocarcinoma

O adenocarcinoma (ADC) é o subtipo histológico mais frequente, representando cerca de 40% dos casos de cancro do pulmão e atinge, maioritariamente, indivíduos jovens e não fumadores. (21) Esta neoplasia maligna epitelial tem origem nas células produtoras de muco e tende a localizar-se em zonas periféricas pulmonares. De forma geral, exibe uma resposta insatisfatória à terapêutica e capacidade de metastização precoce, que culminam num prognóstico negativo. (22)

A grande maioria dos casos denota elevada carga mutacional, sendo que as alterações genéticas mais frequentes dizem respeito a mutações *driver* nos genes KRAS e EGFR. As primeiras são detetadas em, aproximadamente, 25% dos casos de ADC e sugerem pior prognóstico, enquanto as segundas representam 15% dos casos e exibem melhores taxas de resposta. (23) Embora menos comum, importa destacar a eventual presença de outras mutações, nomeadamente o rearranjo no gene ALK (5%), o *skipping* do exão 14 no gene MET (recetor do fator de transição epitelial-mesenquimal) (4%), a fusão no gene ROS1 (2%) e a mutação no gene BRAF (2%). (23)

4.3.1.2 Carcinoma de Células Escamosas

O carcinoma de células escamosas ou epidermóide traduz cerca de 25-30% dos CPNPC e, encontra-se fortemente associado ao consumo de tabaco. (21) A formação deste tumor inicia-se com a metaplasia das células epiteliais cilíndricas, que, seguidamente, se transformam em células epiteliais escamosas atípicas. Este carcinoma envolve frequentemente as vias aéreas centrais e apresenta uma baixa velocidade de crescimento, pelo que a sua propensão para metastizar é menor. Histologicamente, de acordo com o grau de diferenciação tumoral, o carcinoma escamoso é caracterizado pela deposição concêntrica de queratina e pela formação de pontes intercelulares. (24)

Cerca de 87% dos carcinomas de células escamosas manifestam elevadas taxas de mutações genéticas não acionáveis farmacologicamente, pelo que existem vários desafios terapêuticos associados a este subgrupo histológico. A presença de mutações no gene KRAS, EGFR ou BRAF é relativamente rara, ocorrendo apenas em 1-7% dos casos. (23,25)

4.3.1.3 Carcinoma de Grandes Células

O carcinoma de grandes células constitui um tumor indiferenciado e representa apenas 9% dos casos de CPNPC. (26) A nível histológico, caracteriza-se pela presença de grandes células poligonais com nucléolos proeminentes e citoplasma abundante. Este subtipo histológico exibe um rápido crescimento tumoral e capacidade de metastização precoce, culminando num prognóstico terapêutico negativo. (27)

4.3.2 Cancro do Pulmão de Pequenas Células

O carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) constitui um tumor de origem neuroendócrina que, traduz cerca de 15% dos casos desta neoplasia. (28) Encontra-se estreitamente relacionado com os hábitos tabágicos, sendo que 98% dos casos são detetados em indivíduos fumadores ou ex-fumadores. (29) Clinicamente mais agressivo e histologicamente indiferenciado, o CPPC está associado a uma rápida progressão da doença e, conseqüente metastização extratorácica precoce. (30) Desta forma, ainda que o CPPC demonstre uma capacidade de resposta à radioterapia (RT) e quimioterapia (QT) superior à apresentada pelo CPNPC, aquando do diagnóstico cerca de 80-85% dos casos já se encontram metastizados. (31)

É de salientar que, podem ser detetadas mutações somáticas em genes que codificam proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular e na supressão tumoral, nomeadamente nos genes TP53, RB1 (retinoblastoma 1) e PTEN (homólogo da fosfatase e tensina). (32)

4.4 Evolução e Estadiamento

A informação obtida através do estadiamento tumoral auxilia na determinação do prognóstico da neoplasia, de forma a selecionar a melhor abordagem terapêutica e a gerir as expectativas do doente. (33)

Para tal, na maioria dos tumores sólidos é utilizado o sistema internacional de estadiamento, TNM (tumor, nódulos e metástases), elaborado pela União para Controlo Internacional do Cancro (UICC). Este sistema descreve a extensão anatómica da doença, através da avaliação de três componentes: T (extensão do tumor primário), N (ausência ou presença, e extensão de metástases nos gânglios linfáticos regionais) e M (ausência ou presença de metástases à distância). Na Figura 4, encontra-se representada a 8ª edição do sistema TNM. (34)

T (primary tumor)	
T0	No primary tumor
Tis	Carcinoma in situ (squamous or adenocarcinoma)
T1	Tumor ≤3 cm
T1mi	Minimally invasive adenocarcinoma
T1a	Superficial spreading tumor in central airways*
T1a	Tumor ≤1 cm
T1b	Tumor >1 but ≤2 cm
T1c	Tumor >2 but ≤3 cm
T2	Tumor >3 but ≤5 cm or tumor involving: visceral pleura,† main bronchus (not carina), atelectasis to hilum‡
T2a	Tumor >3 but ≤4 cm
T2b	Tumor >4 but ≤5 cm
T3	Tumor >5 but ≤7 cm or invading chest wall, pericardium, phrenic nerve; or separate tumor nodule(s) in the same lobe
T4	Tumor >7 cm or tumor invading: mediastinum, diaphragm, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, carina, trachea, esophagus, spine; or tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe
N (regional lymph nodes)	
N0	No regional node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral pulmonary or hilar nodes
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, hilar, or supraclavicular nodes
M (distant metastasis)	
M0	No distant metastasis
M1a	Malignant pleural or pericardial effusion‡ or pleural or pericardial nodules or separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe
M1b	Single extrathoracic metastasis
M1c	Multiple extrathoracic metastases (1 or >1 organ)

*Superficial spreading tumor of any size but confined to the tracheal or bronchial wall. †Atelectasis or obstructive pneumonitis extending to hilum; such tumors are classified as T2a if >3 and ≤4 cm, T2b if >4 and ≤5 cm. ‡Pleural effusions are excluded that are cytologically negative, nonbloody, transudative, and clinically judged not to be due to cancer.

Figura 4. Definição dos descritores utilizados para o estadiamento tumoral, de acordo com a 8ª edição do sistema de classificação TNM. (8,34)

Da combinação destes três descritores surgem os diversos grupos clínicos, tal como evidenciado na Figura 5. A cada categoria clínica será associada um estadio, entre IA1 e IVB, com prognósticos e probabilidades de cura tendencialmente decrescentes. (34)

T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Figura 5. Enquadramento da codificação TNM com o estadio correspondente, de acordo com a 8ª edição do sistema de classificação TNM. (8,34)

Deste modo, o estadio 0 diz respeito aos carcinomas *in situ*, suscetíveis de serem removidos na sua totalidade a nível cirúrgico. Tumores limitados ao tecido de origem, sem disseminação para os gânglios linfáticos são enquadrados no estadio I, exibindo melhor prognóstico que os estadios seguintes. Já os tumores classificados em estadio II (disseminação local limitada) e estadio III (disseminação local e regional extensa) estendem-se aos tecidos circundantes ou aos gânglios linfáticos. No estadio IV, os tumores designam-se metastáticos ou avançados e, apresentam um pior prognóstico. (35)

Embora esta classificação seja também adotada para o CPPC, o sistema de estadiamento mais comumente utilizado é o *Veterans Administration Lung Cancer Study* (VALCSG), que classifica esta neoplasia em doença limitada *versus* doença extensa. (36)

Paralelamente, é prática clínica a realização do estadiamento fisiológico do doente, com base na avaliação da sua *performance status* (PS). Ao avaliar o grau de atividade e de autonomia do doente, serão considerados os sintomas decorrentes da neoplasia e as comorbilidades pré-existentes, contribuindo para a definição do prognóstico e estabelecimento do regime terapêutico. (37) Para esta análise são, frequentemente, utilizadas na prática clínica as escalas de *Karnofsky* e de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). (38)

4.5 Terapêutica

Atualmente, existem várias modalidades terapêuticas para o controlo e tratamento do cancro do pulmão, que vão desde a cirurgia, radioterapia, quimioterapia até à utilização de regimes baseados na imunoterapia e em terapêuticas dirigidas. Dada a heterogeneidade do CPNPC, a seleção do regime terapêutico requer uma abordagem multidisciplinar detalhada e, que considere os seguintes fatores: a localização e a extensão tumoral; o subtipo histológico e o perfil genético; a *performance status*, as comorbilidades e as preferências do doente. (6)

Para tal, na prática clínica são comumente utilizadas *guidelines* terapêuticas, com destaque para as recomendações elaboradas pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e pela Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), a fim de promover uma decisão robusta e sustentada cientificamente. (20,39)

4.5.1 CPNPC inicial (estádios I e II)

Para as fases iniciais de CPNPC (estádios I-II), as diretrizes preconizam, como *standard of care*, a cirurgia para remoção tumoral. Realçar que, as técnicas cirúrgicas utilizadas dependem da localização e da extensão do tumor, com destaque para a lobectomia pulmonar vídeo-assistida (VATS), a segmentectomia e a pneumectomia. (20,40)

Após cirurgia, poderá ser necessário recorrer a quimioterapia adjuvante, nomeadamente em tumores que apresentem metástases nos linfonodos regionais ou em casos particulares no estadio IIA (dimensão do tumor primário ≥ 4 cm). O regime terapêutico preferencial é a combinação de cisplatina com vinorelbina, durante 3 a 4 ciclos de tratamento. Embora menos recomendado, a cisplatina também poderá ser conjugada com gemcitabina, docetaxel ou pemetrexedo. Em alternativa à cisplatina, deverá ser considerada a utilização de carboplatina, nomeadamente no estadio IIA (T2bN0), juntamente com paclitaxel. (5,20,40)

É de salientar que, será considerada a implementação de terapêutica direcionada adjuvante, particularmente o uso de osimertinib, em casos de ressecção tumoral completa e, cujo tumor apresente deleção do exão 10 no recetor EGFR ou mutação de substituição do exão 21 (L858R). (5,20,41)

Relativamente à radioterapia, a utilização desta modalidade terapêutica é recomendada em doentes que evidenciem comorbilidades que impeçam a realização da cirurgia. Todavia, o sucesso desta abordagem depende da radiosensibilidade apresentada pelas células tumorais. (5,20,40)

No anexo A1, encontra-se esquematizado o algoritmo terapêutico utilizado nos estádios I e II de CPNPC, de forma a complementar a informação supracitada.

4.5.2 CPNPC localmente avançado (estadio III)

Relativamente ao tratamento do CPNPC localmente avançado (estadio III), este poderá envolver diferentes modalidades terapêuticas - terapia multimodal. (5,20)

Caso se trate de um tumor ressecável, as opções de tratamento deverão incluir:

- a) Terapêutica inicial de indução, com vista à redução tumoral: quimioterapia com ou sem radioterapia, seguida de cirurgia;
- b) Cirurgia seguida de quimioterapia e/ou radioterapia adjuvantes;

c) Quimiorradioterapia, administrada sequencialmente ou de forma concomitante. (5,20)

No que diz respeito a tumores não ressecáveis, a quimiorradioterapia (QRT) baseada em platina é o tratamento de eleição. É de salientar que, em doentes incapazes de tolerar o tratamento simultâneo, este regime deverá ser administrado de forma sequencial. Após dois ciclos desta modalidade terapêutica, caso não ocorra progressão da doença e as células tumorais expressem níveis de PD-L1 (ligando da proteína de morte celular programada 1) $\geq 1\%$, está recomendada a utilização de imunoterapia à base de durvalumab. (5,20,42) Alternativamente, a utilização de pembrolizumab demonstrou ser benéfica caso o doente tenha recebido, pelo menos, um esquema prévio com QT e evidencie uma expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$. (43)

No anexo A1 encontra-se esquematizado o algoritmo terapêutico utilizado nos estadios III de CPNPC, de forma a complementar a informação supracitada.

4.5.3 CPNPC metastático (estadio IV)

Na maioria dos casos, a neoplasia do pulmão é diagnosticada em estadio avançado e metastizado, pelo que nesta fase os objetivos terapêuticos visam atenuar o crescimento tumoral, aliviar a sintomatologia, prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida dos doentes. (44)

A evolução na compreensão do perfil molecular do CPNPC tem vindo a revolucionar a abordagem terapêutica, pelo que as diretrizes atuais da NCCN e da ESMO sugerem, inicialmente, a realização de testes moleculares para uma vasta gama de mutações genéticas e biomarcadores imunológicos, relevantes neste subtipo histológico. Os mesmos encontram-se descritos na Tabela 1. (20,23)

Tabela 1. Alterações genéticas e biomarcadores imunológicos analisados no CPNPC metastático, de acordo as recomendações preconizadas pela NCCN e ESMO. (20,23)

Alterações Genéticas Analisadas	Biomarcadores Imunológicos Analisados
EGFR; BRAF^{V600E}; KRAS^{G12C}; MET^{ex14 skipping}; amplificação MET; HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2); fusão nos genes ROS1, NTRK (receptor tirosina cinase neurotrófico) e RET (rearranjado durante a transfecção)	PD-L1 (ligando da proteína de morte celular programada 1)

Caso sejam detetadas alterações genéticas específicas, as *guidelines* recomendam a utilização de terapêutica dirigida aos respetivos alvos moleculares, conforme ilustrado na Figura 6. Por exemplo, a utilização de inibidores da tirosina-cinase (ITC) é fortemente recomendada para mutações EGFR (osimertinib, gefitinib ou erlotinib) ou ALK (alectinib, brigatinib ou lorlatinib) positivas. (19,20)

Esta abordagem terapêutica destaca-se pela sua seletividade parcial, que permite a redução significativa de efeitos indesejáveis e a obtenção de melhores *outcomes* clínicos. No entanto, apesar das respostas iniciais serem bastante promissoras, a longo prazo, a utilização de terapêuticas dirigidas está associada ao aparecimento de resistências adquiridas ao tratamento. Tais resistências devem-se à capacidade de adaptação das células tumorais, face às alterações que ocorrem no seu microambiente. (45,46)

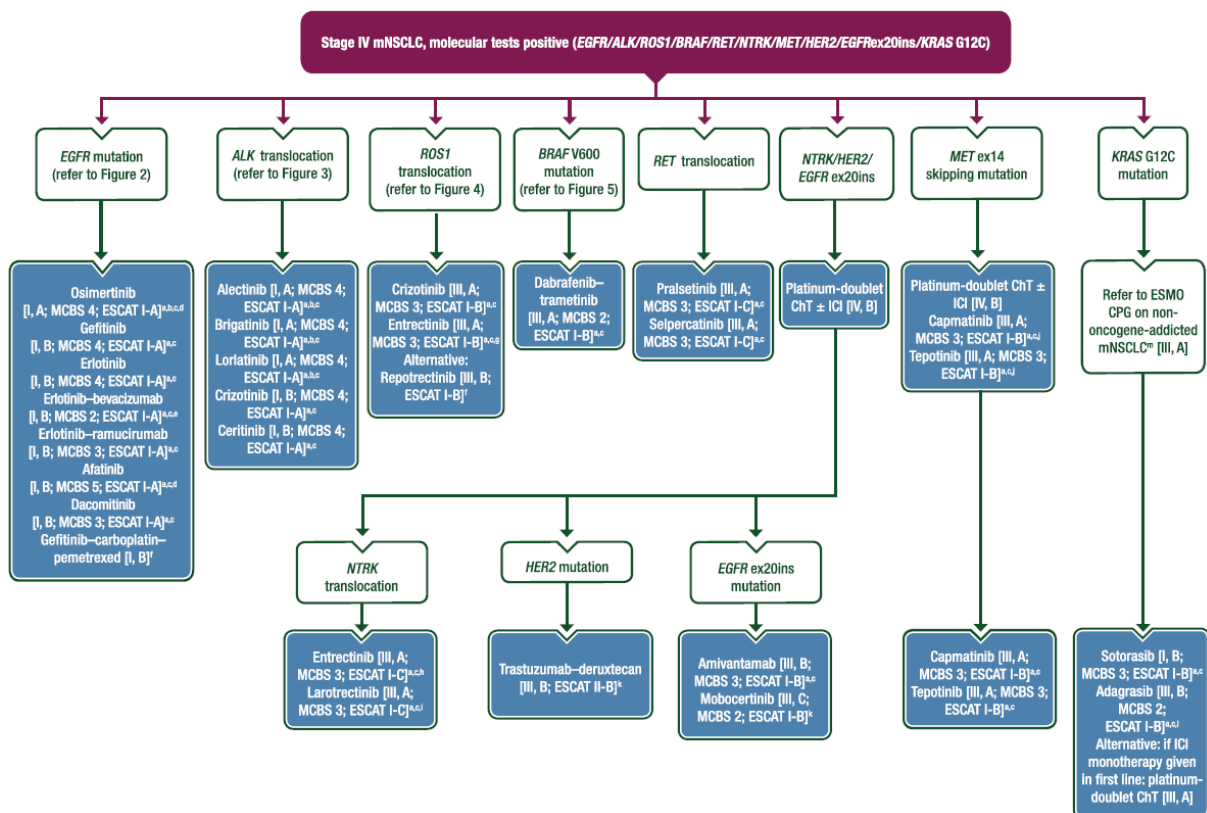


Figura 6. Algoritmo terapêutico utilizado no estadio metastático (IV) de CPNPC, após resultado positivo nos testes moleculares. (19)

Importa também salientar que, aproximadamente 30% dos doentes com CPNPC em estadio IV apresentam doença oligometastática (OMD), isto é, doença metastática limitada à presença máxima de cinco lesões circunscritas em até três órgãos distintos - definição atribuída pelo consenso EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*). (47)

Neste *setting* de doentes, as *guidelines* sugerem a utilização de terapia radical local (LRT) com radioterapia ou cirurgia, conjugada com terapêutica sistémica contínua. (19,20,48)

Caso não sejam detetadas quaisquer mutações genéticas, as *guidelines* preconizam que deverá ser feita a avaliação da PS do doente, bem como da expressão tumoral de PD-L1. (20,48) Conforme os resultados obtidos, as diretrizes da NCCN e da ESMO, sugerem as seguintes abordagens terapêuticas:

- **PS 0-2 e PD-L1 \geq 50%:** imunoterapia com pembrolizumab, atezolizumab ou cemiplimab; (20,48)
- **PS 0-1 e expressão de PD-L1 não definida:** disponíveis várias opções terapêuticas, que deverão ser selecionadas tendo em consideração o nível de evidência científica demonstrado; (20,48)
- **PS 2 e PD-L1 \leq 50%:** regime duplo de QT com platina (preferencialmente carboplatina), manutenção com pemetrexedo (caso a PS seja entre 0 e 1) ou QT com agente único (preferencialmente gemcitabina, vinorelbina ou docetaxel); (20,48)
- **PS 3-4 e sem expressão de PD-L1:** cuidados paliativos adequados. (20,48)

De forma a complementar a informação acima mencionada, na Figura 7 encontra-se esquematizado o algoritmo terapêutico utilizado no estadio IV de CPNPC não escamoso, com testes moleculares negativos e sem contra-indicação para imunoterapia. (48)

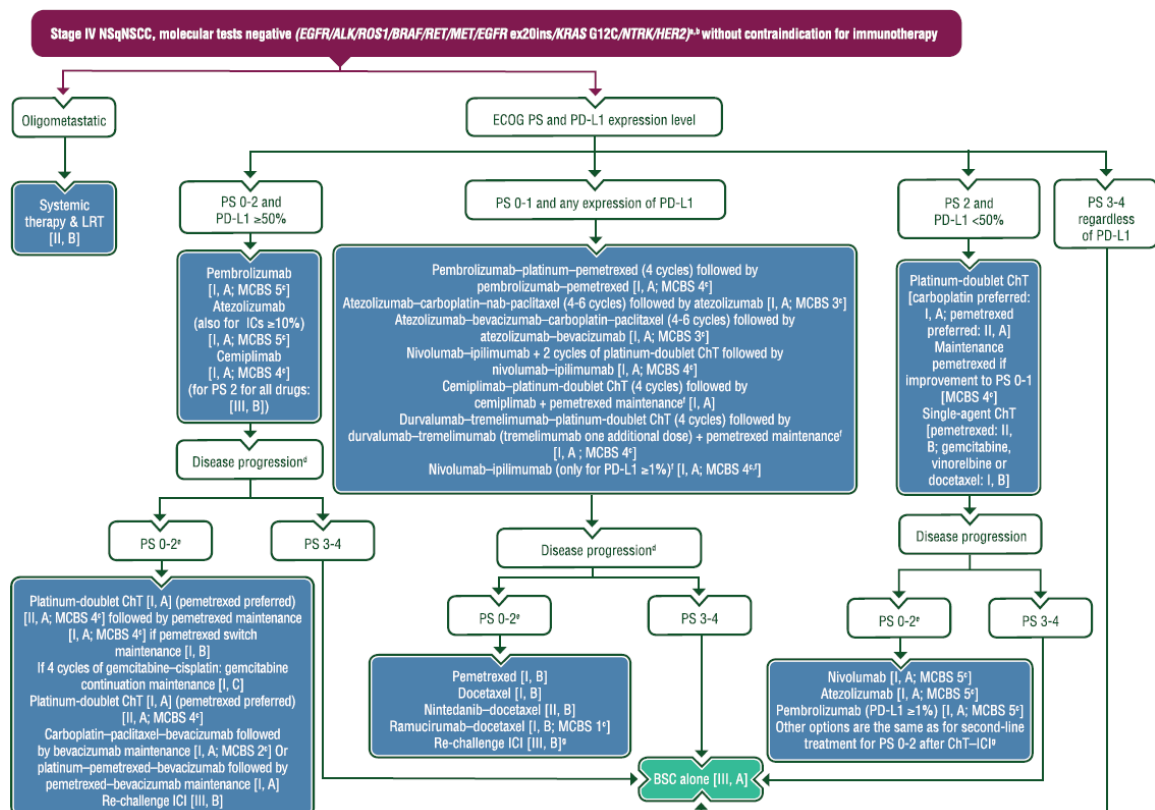


Figura 7. Algoritmo terapêutico utilizado no estadio IV de CPNPC não escamoso, com testes moleculares negativos e sem contraindicação para imunoterapia. (48)

4.5.4 CPPC (estádios limitados e avançados)

Como referido anteriormente, o CPPC metastiza a um ritmo bastante acelerado e a maioria dos casos apenas é diagnosticado em fase avançada de doença, culminando numa taxa de sobrevivência relativa a 5 anos de apenas 6,4%. Deste modo, a abordagem terapêutica preconizada pelas *guidelines* difere consoante o estadio da neoplasia: estadio limitado *versus* estadio avançado. (36)

Para estádios limitados de doença, apenas cerca 5% dos doentes (estádios I-IIA) são elegíveis para cirurgia, que poderá ser, posteriormente, combinada com QT adjuvante à base de cisplatina e etoposido (4 ciclos) ou QRT concomitante. Na restante porção de doentes, estádios I-III elegíveis para tratamento curativo sem indicação para cirurgia, é recomendada a utilização de QRT sequencial ou concomitante. Referir que, a utilização de RT profilática ao crânio poderá ser benéfica para prevenir a formação de tumores cerebrais. (36,49,50)

Relativamente ao estadio avançado (IV) e ao estadio III não elegível para tratamento curativo, a abordagem terapêutica consiste na utilização de 4 ciclos de QT com carboplatina e etoposido e, caso não haja qualquer contraindicação para imunoterapia, deverão ser conjugados com a administração de atezolizumab. Em alternativa a este regime terapêutico, poderá ser administrada QT contendo platina e etoposido, combinada com imunoterapia à base de durvalumab. Caso haja contraindicação para imunoterapia, as *guidelines* recomendam a utilização de QT sistémica com carboplatina e etoposido (4-6 ciclos) e, em seguida, RT torácica para consolidação terapêutica. (36,42,49-51)

Nos Anexos A2 e A3, encontram-se esquematizados os algoritmos terapêuticos utilizados para os estádios referidos, de forma a complementar a informação supracitada.

5 Imunoterapia

Com o decorrer dos avanços científicos e tecnológicos, têm vindo a surgir diversas estratégias terapêuticas inovadoras capazes de superar a elevada heterogeneidade genómica e antigénica, tão característica desta neoplasia.

Da evolução da medicina de precisão, surge o conceito de imunoterapia, uma abordagem terapêutica personalizada e altamente seletiva, que tem vindo a proporcionar melhores *outcomes* clínicos e a transformar o prognóstico, particularmente nos estadios mais avançados de CPNPC. (52,53) O racional desta terapêutica biológica assenta na ativação e estimulação do sistema imunitário (SI) do doente, de forma a desbloquear certos mecanismos de evasão tumoral e, conseqüentemente, detetar e eliminar células neoplásicas por via endógena. (52,54)

Face a outras terapêuticas convencionais, a imunoterapia distingue-se pela sua especificidade e capacidade para gerar memória imunológica, despoletando respostas anti-tumorais mais sustentadas e duradouras, mesmo após descontinuação do regime terapêutico. Prima também, por evidenciar um perfil de tolerabilidade superior (efeitos secundários *minor* quando comparado com a QT) que se concretiza no aumento da qualidade de vida dos doentes, e em particular, no aumento da sobrevivência global e livre de progressão tumoral. (52–54)

De acordo com a neoplasia, as abordagens imunológicas poderão envolver a utilização de imunomoduladores inespecíficos (citocinas), vacinas específicas anti-tumorais, anticorpos monoclonais (mAbs) dirigidos ao *checkpoint* imunitário, terapias celulares adotivas (células CAR-T) ou terapias com recurso a vírus oncolíticos. (55)

5.1 Inibidores do *Checkpoint* Imunitário

Um dos exemplos mais representativos das terapêuticas imunológicas são os inibidores do *checkpoint* imunitário (ICI).

De forma a compreender o seu mecanismo de ação, importa primeiro clarificar o conceito de *checkpoint* imunitário - proteínas de membrana, que através do balanço entre sinais coestimuladores e coinibidores, medeiam a regulação da resposta imune em diversos contextos, incluindo no tumoral. São igualmente responsáveis pela manutenção da tolerância imunológica e, deste modo, evitam fenómenos de autoimunidade. (56–58) Ainda assim, a maioria das células neoplásicas são capazes de desenvolver mecanismos de evasão ao SI,

como por exemplo, através da indução da sobre-expressão de *checkpoint* imunitário inibitório. (58)

Da compreensão destes mecanismos, nasce uma nova abordagem terapêutica no ramo da imuno-oncologia, que veio revolucionar o paradigma clínico oncológico: os inibidores do *checkpoint* imunitário. Os mesmos concederam, em 2018, o prêmio Nobel da Medicina a James P. Allison e Tasuku Honjo. (59)

Os ICI são anticorpos monoclonais capazes de modular a atividade antineoplásica imunitária, através do bloqueio de recetores de membrana ou dos respetivos ligandos, estimulando a atividade dos linfócitos T e, conseqüente efeito anti-tumoral. Atualmente, os principais ICI são dirigidos à proteína de morte celular programada 1 (PD-1) e ao seu ligando (PD-L1) bem como, à proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (CTLA-4). Os mesmos encontram-se representados na Figura 8. (56–58)

O recetor PD-1 é uma glicoproteína expressa à superfície de várias células que compõem o sistema imunitário: linfócitos T citotóxicas (Tc) e T reguladores (Treg), linfócitos B, células *natural killer* (NK), macrófagos e células dendríticas. A sua principal função consiste na modulação negativa da atividade citotóxica linfocitária, acompanhada da diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias e da atividade citolítica. Tal só é possível, através da interação com os seus ligandos PD-L1 e PD-L2, expressos na superfície de células apresentadores de antígeno (APCs), células tumorais ou no microambiente tumoral. (60,61)

Em relação ao recetor CTLA-4, este é uma glicoproteína transmembranar da superfamília das imunoglobulinas (Ig) que, desempenha diversas funções importantes ao nível da regulação imunológica, nomeadamente: inibe a ativação precoce dos linfócitos Tc, diminui a atividade dos linfócitos T *helper* (Th) e aumenta a ação imunossupressora dos linfócitos Treg. (56,62)

Ao longo dos últimos anos, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) tem vindo a aprovar vários anticorpos monoclonais, com indicações terapêuticas específicas no cancro do pulmão e, em particular, para o CPNPC. Atezolizumab, pembrolizumab e nivolumab são exemplos de mAbs comumente utilizados na prática clínica e com elevada evidência científica no tratamento desta neoplasia, pelo que serão abordados individualmente em seguida.

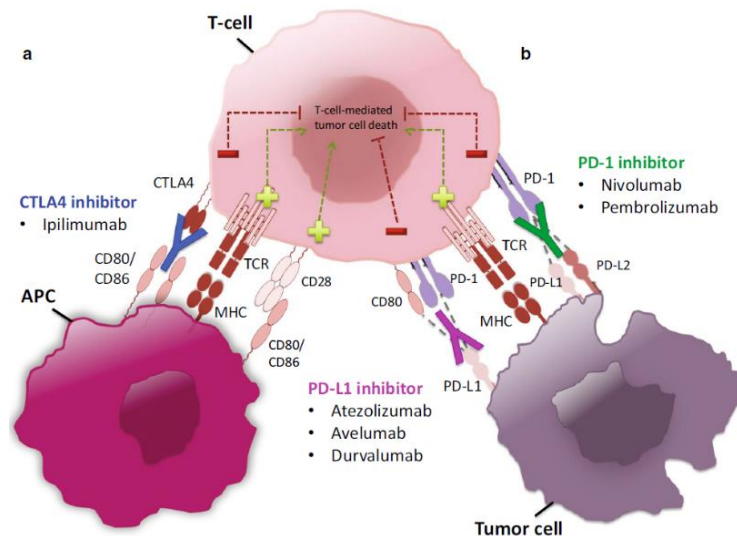


Figura 8. Alvos moleculares de diferentes inibidores do *checkpoint* imunitário utilizados na prática oncológica. (57)

APC - Célula apresentadora de antígeno (*antigen presenting cell*); CD28/80/86 - *Cluster of differentiation* 28/80/86; CTLA-4 - Proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (*cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*);

MHC - Complexo de histocompatibilidade principal (*major histocompatibility complex*); PD-1 - Proteína de morte celular programada 1 (*programmed cell death protein 1*); PD-L1 - Ligando da proteína de morte celular programada 1 (*programmed cell death-ligand 1*); PD-L2 - Ligando da proteína de morte celular programada 2 (*programmed cell death-ligand 2*); TCR - Recetor de células T (*T-cell receptor*). (57)

5.1.1 Pembrolizumab - Keytruda®

Pembrolizumab, cujo nome comercial é designado por Keytruda®, é um medicamento biológico antineoplásico com AIM autorizada desde agosto de 2016, sendo produzido e comercializado pela *Merck Sharp & Dohme B.V.* (MSD). (43)

Este anticorpo monoclonal humanizado (isótopo IgG4/kappa com uma alteração da sequência estabilizadora na região do fragmento cristalizável - Fc) é produzido em células de ovário de *hamster* chinês, através de tecnologia de ADN recombinante. Apresenta como principal alvo molecular o recetor PD-1, bloqueando a ligação deste com os respetivos ligandos e desta forma, potencia a resposta anti-tumoral. (43)

Apresenta diversas indicações terapêuticas aprovadas para uma vasta gama de neoplasias, nomeadamente: melanoma, CPNPC, linfoma de Hodgkin clássico (LHc), carcinoma urotelial, carcinoma de células renais (CCR) e cancro da mama triplo-negativo (CMTN). (43)

No que diz respeito à utilização terapêutica no CPNPC, pembrolizumab está recomendado nas seguintes situações:

- Em monoterapia, como terapêutica de 1ª linha no CPCNP metastático, em adultos cuja expressão tumoral em PD-L1 seja $\geq 50\%$ (avaliada através da proporção de marcação das células tumorais, TPS) e sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK; (43)
- Em associação com QT contendo platina e pemetrexedo, como terapêutica de 1ª linha no CPNPC não-escamoso metastático, em adultos cujos tumores não contenham mutações positivas EGFR ou ALK; (43)
- Em associação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel, como terapêutica de 1ª linha no CPNPC escamoso metastático em adultos; (43)
- Em monoterapia, como terapêutica no CPNCP localmente avançado ou metastático, em adultos cuja expressão tumoral de PD-L1 apresente um TPS $\geq 1\%$ e que tenham recebido, pelo menos, um esquema de tratamento prévio com QT. Doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK devem também ter recebido terapêutica alvo prévia. (43)

Relativamente à posologia e ao modo de administração, a dose preconizada em adultos é de 200 mg a cada 3 semanas ou de 400 mg a cada 6 semanas, administrada por perfusão intravenosa (IV) durante um período de 30 minutos. (43)

Quando nos referimos à utilização de pembrolizumab em populações especiais, devemos considerar algumas limitações desta terapêutica. Apesar de não serem necessários ajustes posológicos em doentes com idade ≥ 65 anos, tanto a segurança como a eficácia na população pediátrica ainda não foram estabelecidas. É de realçar que, não são necessárias alterações de dose em doentes com compromisso renal ou hepático, em casos ligeiros ou moderados. Porém, a sua utilização ainda não foi estabelecida em contextos clínicos de maior gravidade. (43)

5.1.2 Nivolumab - Opdivo®

Nivolumab, cujo nome comercial é designado por Opdivo®, é um medicamento biológico antineoplásico com AIM autorizada desde junho de 2015, sendo produzido e comercializado pela *Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG*. (63)

Opdivo® é também um anticorpo monoclonal humanizado de IgG4, produzido em células de ovário de *hamster* chinês, através de tecnologia de ADN recombinante. Tem como principal alvo terapêutico o recetor PD-1, pelo que o seu mecanismo de ação se assemelha ao descrito para o pembrolizumab. (63)

Em relação às indicações terapêuticas aprovadas, este anticorpo monoclonal pode ser utilizado em diversas neoplasias, nomeadamente: melanoma, CPNPC, LHC, carcinoma urotelial, CCR e carcinoma pavimentocelular do esófago (CPCE). (63)

De forma mais específica, no CPNPC a utilização de nivolumab é recomendada nos seguintes contextos clínicos:

- Em associação com ipilimumab e 2 ciclos de QT baseada em platina, como terapêutica de 1ª linha no CPNPC metastático, em adultos sem mutações tumorais EGFR ou ALK positivas; (63)
- Em monoterapia, para o tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático em adultos, após regime com QT; (63)
- Em associação com QT baseada em platina, como terapêutica neoadjuvante no CPNPC ressecável em risco elevado de recorrência em adultos, cuja expressão tumoral de PD-L1 seja $\geq 1\%$. (63)

O regime posológico aplicado varia consoante a modalidade terapêutica preconizada. Por exemplo, em monoterapia a dose recomendada de nivolumab é 240 mg a cada 2 semanas, administrada por perfusão IV durante 30 minutos. (63)

Em contexto pediátrico, a sua utilização ainda não foi estabelecida, contrariamente à população mais idosa que não necessita de qualquer ajuste posológico. Paralelamente, estudos farmacocinéticos populacionais demonstraram que doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado devem adotar pelas doses padronizadas. No entanto, dados relativos aos contextos clínicos de maior gravidade são demasiado limitados para que possam ser retiradas quaisquer conclusões. Doentes com compromisso hepático ligeiro não necessitam de ajustes de dose, embora em situações moderadas ou graves ainda não esteja bem definido. (63)

5.1.3 Atezolizumab - Tecentriq®

Atezolizumab, cujo nome comercial é designado por Tecentriq®, é também um medicamento biológico antineoplásico com AIM autorizada desde setembro de 2017, sendo produzido e comercializado pela *Roche Registration GmbH*. (51)

Este anticorpo monoclonal humanizado de IgG1 (com alteração na fração Fc) é também, produzido em células de ovário de *hamster* chinês, por tecnologia de ADN recombinante. Atezolizumab liga-se diretamente ao PD-L1 e fornece um duplo bloqueio dos recetores PD-1 e B7.1 (CD80), desencadeando uma resposta imunomediada pela inibição da ligação PD-1/PD-L1. A interação PD-1/PD-L2 não é afetada, pelo que o sinal inibitório mediado por esta ligação é mantido. (51,64)

No que toca a indicações aprovadas, são várias as neoplasias abrangidas pelo uso desta terapêutica, entre elas: carcinoma urotelial, CPNPC, CPPC, CMTN e carcinoma hepatocelular (CHC). (51)

Em particular, no tratamento do CPNPC a sua utilização é recomendada nas seguintes situações:

- Em monoterapia, no CPNPC estadio precoce, como terapêutica adjuvante após ressecção completa e QT com platina em adultos com elevado risco de recidiva, cuja expressão tumoral em PD-L1 seja $\geq 50\%$ e sem mutações EGFR ou ALK positivas; (51)
- Em associação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, como terapêutica de 1ª linha em adultos com CPNPC não escamoso metastático. Em caso de mutações EGFR ou ALK positivas, atezolizumab apenas é indicado após falha da terapêutica-alvo adequada; (51)
- Em associação com nab-paclitaxel e carboplatina, como terapêutica de 1ª linha em adultos com CPNPC não escamoso metastático, sem mutações EGFR ou ALK positivas; (51)
- Em monoterapia, como terapêutica de 1ª linha em adultos com CPNPC metastático, cujos tumores expressem PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais (CT) ou em $\geq 10\%$ das células imunes infiltrantes de tumor (CIT) e, não contenham mutações EGFR ou ALK positivas; (51)

- Em monoterapia, como terapêutica no CPNPC localmente avançado ou metastático, após regime de QT prévia. Doentes com mutações do EGFR ou ALK positivas, também devem ter recebido terapêuticas-alvo antes da utilização de atezolizumab. (51)

O esquema posológico recomendado varia de acordo com a indicação clínica à qual se destina: 840 mg administrados por perfusão IV a cada duas semanas, 1200 mg administrados a cada três semanas ou 1680 mg administrados a cada quatro semanas. No que diz respeito à utilização de Tecentriq® em populações especiais, deverão ser adotadas as recomendações anteriormente mencionadas para o Keytruda®. (51)

6 Propriedades Farmacocinéticas de Fármacos

Apesar do impacto clínico significativo associado à utilização de ICI, apenas 20% a 40% dos doentes exibem uma sobrevivência duradoura, após cessação terapêutica. Tal facto poderá dever-se a eventuais variações observadas na exposição e na resposta individual à terapêutica, pelo que é necessário analisar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos em questão. (57)

Desta forma, importa primeiro clarificar o conceito de farmacocinética. A farmacocinética é um ramo da farmacologia que se refere ao estudo dos processos aos quais o fármaco está sujeito no organismo, desde o momento da administração até à sua excreção, englobando por isso a compreensão das etapas de absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME). Contempla, ainda, a análise da evolução temporal das concentrações ou níveis de fármacos e dos seus metabolitos, nos diversos fluidos biológicos. (65)

6.1 Propriedades Farmacocinéticas dos Inibidores do *Checkpoint* Imunitário

De seguida, encontram-se descritas as propriedades farmacocinéticas referentes a cada um dos inibidores do *checkpoint* imunitário mencionados anteriormente - pembrolizumab, nivolumab e atezolizumab.

6.1.1 Pembrolizumab - Keytruda®

Este fármaco é introduzido diretamente na corrente sanguínea por perfusão IV e, como tal, encontra-se completamente biodisponível. Pembrolizumab apresenta uma distribuição compatível com o modelo de dois compartimentos (central e periférico) e a difusão ao espaço extravascular revela ser bastante limitada: volume de distribuição (Vd) no compartimento central de 3,48 L e Vd no compartimento periférico de 4,06 L. Em estado estacionário, o Vd apresenta um valor de 6,0 L (coeficiente de variação (CV%) de 20%). (43,57,66)

Relativamente à metabolização, pembrolizumab é catabolizado através de vias não específicas pelo que, este mecanismo não contribui para a sua depuração. (43) Assim, quanto ao processo de eliminação deste fármaco, estudos clínicos recentes indicam que a *clearance* (Cl) seja dependente do tempo e diminua, em média 20-30%, ao longo de 10 meses de terapêutica. O

valor típico para a Cl é de 0,220 L/dia. (67) Pembrolizumab exibe Cl não linear para doses < 0,3 mg/kg e Cl linear para doses compreendidas entre 0,3-10 mg/kg. O tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) de eliminação, ou seja, o tempo necessário para que a concentração plasmática de fármaco seja reduzida para metade da concentração inicial, é de 27,3 dias. (57,68,69)

Importa também referir que, a exposição ao pembrolizumab, expressa pela concentração plasmática máxima (C_{max}) ou pela área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (AUC), aumenta proporcionalmente com a eficácia. A concentração plasmática em estado estacionário, ou *steady state*, (C_{ss}) é alcançada após 16 semanas de doses múltiplas, administradas a cada 3 semanas, perfazendo uma acumulação sistémica de 2,1 vezes. O valor de AUC no estado estacionário ao longo de 3 semanas ($AUC_{ss-3semanas}$) difere consoante a posologia estabelecida: 794 $\mu\text{g}\cdot\text{dia}/\text{mL}$ com dose ajustada ao peso corporal (PC) de 2 mg/kg; 1053 $\mu\text{g}\cdot\text{dia}/\text{mL}$ com dose fixa de 200 mg. (43,57)

Ao longo dos últimos anos, vários ensaios clínicos têm tentado estabelecer uma relação entre a exposição e a resposta a este fármaco. Como exemplo, o ensaio clínico de fase I, NCT01295827, incluiu 496 doentes com CPNPC e demonstrou que, ao serem administradas doses compreendidas entre 2-10 mg/kg, não foram estabelecidas correlações significativamente estatísticas entre a $C_{min,ss}$ e a taxa de resposta global (ORR). (57,70)

Paralelamente, diversos grupos de investigação têm avaliado a relação entre a exposição e a segurança desta terapêutica. No ensaio clínico NCT01295827 foi analisada a ocorrência de reações adversas relacionadas com o tratamento e, as mesmas foram classificadas de acordo com a 4ª versão dos *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) elaborados pelo *National Cancer Institute* (NIH). Quando administrada uma dose de 2 mg/kg, cerca de 9-11% dos doentes reportaram reações adversas imunitárias de grau 3-5, nomeadamente: colite, pneumonite, cardiopatias, fadiga, edema generalizado e mialgia. Todavia, a sua incidência demonstrou ser semelhante aquando da administração de doses superiores (2-10 mg/kg), pelo que, não se correlaciona com a exposição sistémica ao fármaco, mas apenas com a duração do tratamento. (57,70,71)

6.1.2 Nivolumab - Opdivo®

Tal como o fármaco anterior, nivolumab é administrado por via IV e encontra-se totalmente biodisponível. O mecanismo de distribuição deste fármaco é compatível com o modelo de dois compartimentos - V_d no compartimento central de 3,63 L e V_d no compartimento

periférico de 2,78 L. Em estado estacionário, o Vd apresenta um valor de 6,8 L. Concentrações no estado estacionário foram atingidas às 12 semanas de terapêutica administrada a cada 2 semanas, com uma acumulação sistêmica de 3,7 vezes. (57,63,72)

A via de metabolização deste fármaco ainda não foi caracterizada, mas é espectável que o nivolumab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos por via catabólica, tal como ocorre com as IgG endógenas. (63)

Em relação ao processo de eliminação, para o intervalo de doses compreendido entre 0,1 e 10 mg/kg, nivolumab exibe uma cinética de eliminação linear, sendo a taxa de eliminação proporcional à dose administrada. A depuração plasmática média estimada é de 0,230 L/dia, quando é administrado 3 mg/kg de nivolumab, a cada 2 semanas e, o tempo de semi-vida de eliminação é de 22,5 dias. (67) Ao longo do tempo, o valor da Cl poderá diminuir, no máximo, até cerca de 24,5%. (57) Salientar que em vários estudos PK populacionais, foram detetadas alterações na depuração deste fármaco quando administrado em associação com ipilimumab ou QT, apesar de clinicamente irrelevantes. (63)

De forma a averiguar a existência de correlação entre a dose administrada de nivolumab (0,1-10mg/kg) e a resposta anti-tumoral, cerca de 129 doentes com CPNPC foram incluídos num ensaio clínico que, evidenciou valores mais elevados de OS para doses compreendidas entre 3 e 10 mg/kg. Ademais, a sobrevivência livre de progressão (PFS) demonstrou ser superior com regimes terapêuticos de 3mg/kg. Salientar que, entre o 52^a e o 56^a dia de tratamento, foram observadas correlações estatisticamente relevantes entre a $C_{min,ss}$ e a ORR, as quais atingem o ponto de saturação com doses ≥ 3 mg/kg de nivolumab. Todavia, estes resultados deverão ser sobre-estimados, visto que a depuração é variável no tempo e, conseqüentemente, proporciona níveis de exposição mais elevados. (57,73)

Por último, ainda neste estudo foi avaliada a relação exposição-segurança deste fármaco. Quando administradas doses compreendidas entre 1-10 mg/kg, cerca de 14% dos doentes notificaram reações adversas de grau 3 ou 4 e, aproximadamente 12% dos indivíduos descontinuaram a terapêutica. Porém, o perfil de segurança mostrou ser independente da dose administrada de nivolumab. (57,73)

6.1.3 Atezolizumab - Tecentriq®

Este fármaco é também administrado por via IV e, como tal, está completamente biodisponível para exercer a sua atividade farmacológica no local de ação. O mecanismo de

distribuição é compatível com o modelo linear de dois compartimentos - V_d no compartimento central de 3,28 L e V_d no compartimento periférico de 3,63 L. Em estado estacionário, o V_d apresenta um valor de 6,9 L. Concentrações no estado estacionário foram alcançadas após 6 a 9 semanas de doses múltiplas administradas a cada 3 semanas, com uma acumulação sistêmica de 1,9 vezes. Ademais, ensaios de fase I e II demonstraram que, ao ser administrado de acordo com o regime posológico estabelecido (1200 mg a cada 3 semanas), a média das C_{ss} alcançou valores superiores aos estimados para a $C_{min,ss}$, de 6 $\mu\text{g/mL}$. (51,57,74)

Apesar do processo de metabolização deste fármaco ainda não ter sido estudado diretamente, estima-se que ocorra por via catabólica. Quanto à sua eliminação, uma análise PK populacional indicou uma depuração média de atezolizumab de 0,200 L/dia e um tempo de semi-vida de 27 dias. (67) Ademais, verificou-se que a Cl deste fármaco diminui ao longo do tempo (eliminação linear), atingido uma redução máxima de 17% face ao valor de referência. Porém, estes dados não foram considerados clinicamente significativos. (51,74)

A relação exposição-resposta foi avaliada pelo ensaio clínico de fase II, *BIRCH*, que incluiu 659 doentes com CPNPC a receberem 1200 mg de atezolizumab a cada 3 semanas. Todavia, não foi estabelecida qualquer relação entre a AUC_{ss} e a ORR, pelo que o aumento de dose não contribuiu para o aumento da eficácia terapêutica. Além disso, estes resultados foram semelhantes aos apresentados pelo ensaio clínico *IMvigor 210* de fase II, referente ao carcinoma urotelial. (57,75,76)

Para o estabelecimento da relação exposição-segurança de atezolizumab, foram analisados os dados fornecidos pelos ensaios clínicos *BIRCH* (fase II), *FIR* (fase II), *POPLAR* (fase II) e *OAK* (fase III). Aproximadamente 70% a 90% dos indivíduos reportam, pelo menos, uma reação adversa relacionada com o tratamento, sendo que as mais frequentes foram a fadiga, diarreia, náuseas, diminuição do apetite e o prurido. Foram também notificadas reações adversas relacionadas com o SI, entre as quais se destacam: pneumonite, colite, dispneia, dermatite e síndrome de Guillain-Barré. Contudo, apesar dos resultados iniciais demonstrarem uma potencial relação positiva entre a AUC_{ss} e a ocorrência de eventos adversos, provavelmente os mesmos serão tendenciosos. (57,76–78)

6.2 Análise das Propriedades Farmacocinéticas dos Inibidores do *Checkpoint* Imunitário

Conforme demonstrado anteriormente, os três fármacos apresentados exibem características farmacológicas únicas. No entanto, pelo facto de estarem recentemente aprovados, as informações relativas às relações PK/PD ainda são bastante limitadas e, na sua maioria, provêm de estudos de *coorte* que incluem doentes seleccionados. (57,79)

Antes da análise das propriedades farmacocinéticas intrínsecas aos anticorpos seleccionados, as Tabelas 2 e 3 resumem os principais parâmetros farmacocinéticos e as relações exposição-eficácia e exposição-segurança, para cada um dos fármacos anteriores.

Tabela 2. Visão geral dos principais parâmetros farmacocinéticos dos fármacos inibidores do *checkpoint* imunitário seleccionados. (43,51,57,63,67)

Fármaco	Classe IG	Alvo terapêutico	t _{1/2} (dias)	Vd (L)	Cl (L/dia)	Tempo necessário para atingir o estado estacionário	Modelo Farmacocinético
Atezolizumab	IgG1	PD-L1	27	6,9	0,200	6-9 semanas (1200 mg a cada 3 semanas)	2 compartimentos (eliminação linear)
Nivolumab	IgG4	PD-1	22,5	6,8	0,230	12 semanas (3mg/kg a cada 2 semanas)	2 compartimentos (eliminação linear - doses 0,1-10 mg/kg)
Pembrolizumab	IgG4	PD-1	27,3	6,0	0,220	16 semanas (2mg/kg a cada 3 semanas)	2 compartimentos (eliminação não linear - doses < 0,3 mg/kg; eliminação linear - doses 0,3-10 mg/kg)

Tabela 3. Relações entre a exposição-eficácia e a exposição-segurança para os fármacos inibidores do *checkpoint* imunitário seleccionados. (43,51,57,63,67)

Fármaco	Medidas de Exposição	OS (Sobrevivência global)	PFS (Sobrevivência livre de progressão)	ORR (Taxa de resposta global)	Eventos Adversos
Atezolizumab	AUC _{ss}	----	----	Sem relação	Relação positiva
Nivolumab	C _{min,ss}	Relação positiva	----	Relação positiva	Sem relação
Pembrolizumab	C _{min,ss}	----	----	Sem relação	Sem relação

Em geral, os ICI são anticorpos monoclonais humanizados de imunoglobulina G1 ou G4 com características PK semelhantes a outros mAbs terapêuticos, entre elas: Cl variável no tempo; volume de distribuição comparável ao volume plasmático; tempo de semi-vida longo; pouco ou nenhum efeito sobre as funções renal e hepática; variabilidade intra e interindividual moderada a elevada. (57,79)

Após a administração IV, estes fármacos começam a ser distribuídos pelo organismo e este processo irá depender da afinidade na ligação do fármaco ao recetor-alvo na superfície celular, bem como das características cinéticas de conjugação e dissociação (permeabilidade e depuração dos tecidos; perfusão e caudal sanguíneo; afinidade lipídica do fármaco). Visto que, os mAbs apresentam um elevado peso molecular, o *uptake* dos tecidos por difusão é dificultado, culminando num volume de distribuição reduzido e equiparável ao plasmático. (57,67,79)

Em seguida, importa compreender os mecanismos fisiológicos responsáveis pela variação temporal característica da depuração destes fármacos - Cl linear e Cl não linear. Em primeiro lugar, o principal processo de eliminação consiste na degradação inespecífica em péptidos e aminoácidos via catabolismo proteico, que ocorre a nível do plasma e dos tecidos periféricos. (57,67)

Salientar, que o mecanismo complementar dos mAbs e, em especial, dos que apresentam como principais alvos moleculares recetores de membrana, é a TMDD, do inglês *target-mediated drug disposition*. Este conceito descreve um fenómeno de farmacocinética não linear (distribuição e eliminação) que deriva da ligação de elevada afinidade, que se estabelece entre o fármaco e o seu alvo farmacológico. De igual modo, é também uma via alternativa para eliminação específica que consiste numa endocitose mediada por recetor, com subsequente degradação do complexo fármaco-alvo. Como seria de esperar, todo este processo depende da quantidade de antigénios (Ag) expressos à superfície celular, pelo que quando surgem diferenças nesta expressão ocorrem alterações na depuração do fármaco. Por outro lado, quando a quantidade de mAbs é superior ao número de alvos celulares livres ocorre saturação desta via, com conseqüente farmacocinética não linear de eliminação, ou seja, a depuração diminui com o aumento da dose. (57,67,80)

Existem também mecanismos celulares de proteção das IgG contra a degradação lisossomal, nomeadamente a ligação que se estabelece entre os mAbs e o fragmento cristalizável do recetor neonatal (FcRn). Em conseqüência, a exposição nos tecidos e o tempo de semi-vida do fármaco aumentam, o que contribui para um efeito terapêutico mais prolongado, sem

necessidade de administrações frequentes. Sabe-se também que, polimorfismos genéticos na região promotora do recetor FcRn afetam a sua capacidade de ligação aos mAbs. (57,67,80)

Notar que, sempre que um agente biológico é administrado, este poderá ser reconhecido pelo SI e induzir, conseqüentemente, uma resposta humoral que culmina na formação de anticorpos anti-fármaco (ADAs). A formação destes compostos endógenos é determinada pela estrutura do anticorpo, ou seja, aumenta de acordo com o incremento da imunogenicidade: humanos (-umabs, 0-10%); humanizados (-zumab, 0,4-18,5%); quiméricos (-ximab, 1-17%). Em particular, o desenvolvimento de ADAs poderá ocorrer 2 a 3 semanas após a administração de doses únicas de ICI e, a sua incidência aumenta substancialmente aquando da administração de terapêuticas concomitantes com fármacos da mesma classe farmacológica. Em termos farmacocinéticos, as possíveis conseqüências que advém do desenvolvimento de ADAs dizem respeito ao aumento da degradação endocítica do complexo fármaco-ADA, à neutralização da ação do fármaco e à indução de reações graves relacionadas com a perfusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia. (57,67,80)

Por outro lado, a variabilidade da depuração ao longo do tempo poderá ser explicada com base no estado fisiológico do doente. Estudos recentes têm demonstrado que, à medida que a eficácia terapêutica aumenta, a depuração dos ICI diminui significativamente. Apesar deste mecanismo ser ainda desconhecido, poderá estar relacionado com a disposição do fármaco mediada pelo alvo (TMDD), ou seja, que a presença de alvos terapêuticos à superfície celular se correlacione com o estado da doença, independentemente da expressão tumoral. Desta forma, a menor disponibilidade de alvos à superfície acompanha a diminuição da carga tumoral, o que limita a capacidade de degradação do fármaco. (57,67,80)

Adicionalmente referir que, em estadios mais avançados de doença é comumente identificada uma síndrome metabólica multifatorial designada por caquexia, que combina desregulação metabólica com o aumento da proteólise e da lipólise. Quando a situação clínica do doente melhora, ocorre diminuição do catabolismo proteico associada à regressão desta síndrome, que culmina na redução da Cl do anticorpo administrado. (57,80,81)

Em relação ao compromisso renal e hepático, tal como descrito anteriormente, não revelaram serem co-variáveis estatisticamente relevantes, pelo que não são necessários ajustes de dose em situações ligeiras ou moderadas. Apenas reforçar que, embora as enzimas do citocromo hepático não desempenhem qualquer função na metabolização destes fármacos, o fígado é responsável pelo catabolismo proteico e poderá contribuir indiretamente para a farmacocinética dos ICI. Todavia, não são necessários ajustes posológicos aquando de

alterações da função hepática, excetuando os casos de lesão moderada a grave, cujo impacto permanece ainda desconhecido. (43,51,57,63)

Mencionar também que, vários estudos clínicos têm demonstrado o impacto de múltiplas características intrínsecas aos doentes e à neoplasia, no aumento da variabilidade farmacocinética interindividual observada, nomeadamente: a idade, o sexo, a etnia, o PC, a PS, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), o tipo histológico, a carga tumoral e a concentração de albumina sérica. (43,51,57,63) Como exemplo, uma análise farmacocinética populacional realizada para o nivolumab, demonstrou que alguns dos fatores acima mencionados eram responsáveis por uma variação de 30% no valor da Cl do fármaco. (57,82) Porém, para clarificar estes dados e estabelecer concretamente a relação PK/PD destes fármacos, será necessário implementar mais estudos farmacocinéticos e vastos anos de experiência clínica.

De forma sucinta e esquemática, a Figura 9 traduz os mecanismos gerais de absorção, distribuição, metabolização e eliminação dos inibidores do *checkpoint* imunitário.

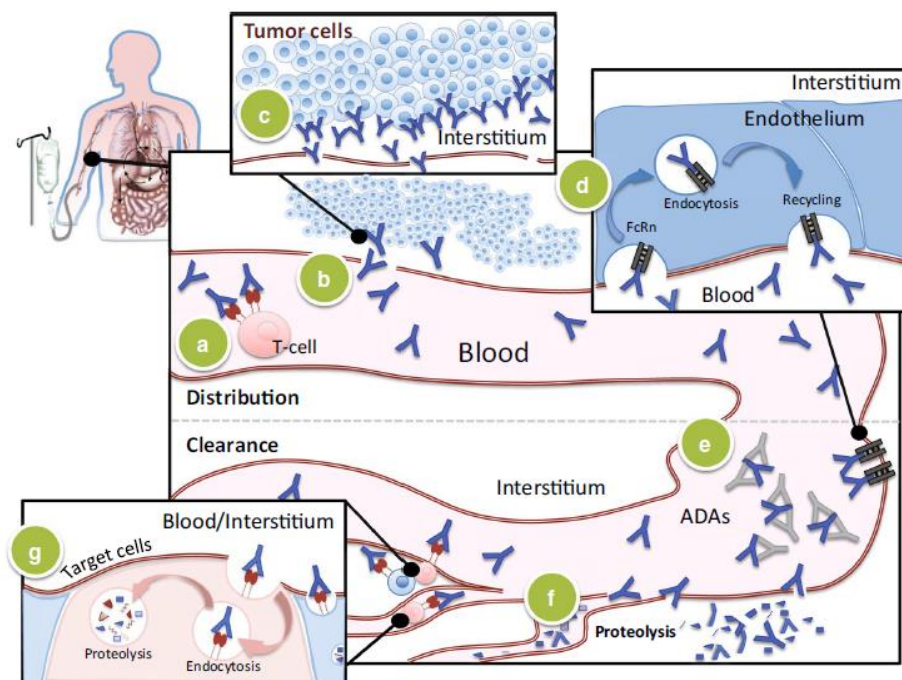


Figura 9. Mecanismos farmacocinéticos responsáveis pela absorção, distribuição, metabolização e eliminação dos inibidores do *checkpoint* imunitário. (57)

Após administração IV, os ICI são distribuídos e metabolizados através de diversas vias. A ligação extensa aos Ag alvos no plasma (a) ou nos tecidos (c) reduz a quantidade de fármaco livre e aumenta o Vd. O movimento transvascular (b) de fármaco livre é regido por meio de convecção, cuja magnitude é limitada pela perfusão do órgão e pela permeabilidade endotelial. No interior dos tecidos, os ICI são distribuídos por difusão e convecção.

O recetor FcRn (d) é responsável pelo retorno do fármaco ao sistema vascular, impedindo a sua degradação intracelular. A formação de ADAs (e) aumenta a depuração do fármaco. No entanto, o catabolismo proteico (f) é o principal mecanismo para eliminação destes fármacos e ocorre tanto no plasma, como nos tecidos periféricos.

Por último, a ligação de elevada afinidade entre os ICI e os recetores à superfície celular, permite o estabelecimento de uma via adicional de eliminação - endocitose mediada por recetores. (57)

7 Monitorização Terapêutica de Fármacos

A variabilidade interindividual associada à resposta terapêutica com ICI é multifatorial. Nos últimos anos, vários ensaios clínicos têm demonstrado diferenças significativas quanto a resultados terapêuticos alcançados, ao desenvolvimento de resistências face aos tratamentos subsequentes e à ocorrência de reações adversas relacionadas com o sistema imunitário (irAE). Ademais, em contexto real têm sido também observadas variações na exposição sistémica a estes fármacos, que serão atribuídas ao facto de, quando administradas doses preconizadas serem alcançadas concentrações plasmáticas superiores às estimadas. (57)

Contudo, pouca importância tem sido atribuída à análise destas discrepâncias e permanecem dúvidas quanto à metodologia preferencial a adotar no estabelecimento de posologias terapêuticas: doses fixas pré-estabelecidas *versus* doses ajustadas ao PC. (57,83)

De facto, ambas as abordagens apresentam limitações que, têm vindo a ser colmatadas com o desenvolvimento de métodos capazes de determinar o regime posológico mais adequado a cada doente, de como é exemplo a monitorização farmacocinética da terapêutica. (67)

7.1 Objetivos e Critérios

A monitorização terapêutica de fármacos, do inglês *therapeutic drug monitoring* (TDM), é um serviço farmacêutico diferenciado no ramo da Farmácia Clínica, que conjuga os princípios farmacocinéticos e os critérios farmacodinâmicos dos fármacos. Na prática, esta metodologia consiste na determinação das concentrações de fármaco nos diversos fluidos biológicos e na interpretação clínica dos resultados com recurso a modelos matemáticos, permitindo o estabelecimento de regimes posológicos individualizados. (67,83,84)

A TDM tem em vista a maximização da eficácia terapêutica, de modo a assegurar concentrações plasmáticas dentro da margem terapêutica alvo e, a reduzir a ocorrência de exposições sub-terapêuticas ou níveis de toxicidade inaceitáveis. Adicionalmente, em última análise, esta individualização farmacoterapêutica contribui para a promoção mais racional da utilização do medicamento e garante opções terapêuticas mais custo-efetivas. (67,83)

Esta metodologia não deverá ser aplicada de forma indiscriminada, mas ser apenas utilizada aquando de justificações clínicas bem estruturadas. (67) Assim, para a sua implementação na prática clínica, os fármacos deverão cumprir, pelo menos um, dos seguintes critérios predefinidos:

- Margem terapêutica estreita;
- Existência de correlação entre as concentrações séricas e a resposta farmacológica;
- Ausência de correlação entre as doses administradas e os efeitos farmacológicos observados;
- Variabilidade inter e/ou intraindividual dos parâmetros farmacocinéticos;
- Inexistência de outros indicadores clínicos ou laboratoriais adequados na interpretação clínica;
- Disponibilidade de método analítico robusto e validado. (84,85)

Atualmente, a OMS reconhece o benefício da TDM para uma grande variedade de fármacos de diferentes classes farmacológicas, a destacar: antibióticos (amicacina, gentamicina e vancomicina), antiarrítmicos (digoxina), antiepiléticos (carbamazepina, fenobarbital, ácido valpróico, fenitoína), imunossuppressores (ciclosporina) e citotóxicos (metotrexato). (86)

No ramo da oncologia, a aplicação desta ferramenta tem vindo a ganhar alguma notoriedade, apesar dos elevados custos, resultantes da necessidade de métodos bioanalíticos válidos e capazes de quantificar níveis plasmáticos de fármacos, de equipamentos adequados e de profissionais qualificados. (67,83,87) Todavia, a sua implementação ainda é restrita a um número reduzido de fármacos e, em particular, para os ICI mencionados (atezolizumab, nivolumab e pembrolizumab) está associada a diversas limitações e desafios. (83)

É de salientar que, o campo de investigação atual se foca na implementação da monitorização farmacocinética nestes fármacos, visto que os mesmos cumprem com os critérios acima mencionados e desta forma, são elegíveis para o doseamento. Assim, pensa-se que num futuro próximo, a individualização destas terapêuticas seja uma realidade na prática clínica.

7.2 Dose Fixa *versus* Dose Ajustada ao Peso Corporal

Conforme mencionado anteriormente, o principal desafio observado na implementação da monitorização terapêutica destes fármacos (atezolizumab, nivolumab e pembrolizumab), consiste na seleção da metodologia preferencial a adotar na determinação dos regimes posológicos mais adequados: doses fixas pré-estabelecidas *versus* doses ajustadas ao peso corporal. (57,83)

Atualmente, estes anticorpos monoclonais são administrados de acordo com posologias de doses fixas e previamente estabelecidas pelas autoridades reguladoras competentes. Com

exceção de, quando ocorrem reações adversas imunitárias poderá ser necessária a suspensão ou interrupção da terapêutica, porém não são recomendadas quaisquer reduções de dose. (43,51,63)

Um dos argumentos basilares utilizado na execução de regimes baseados em doses fixas prende-se com o seguinte facto observado: alterações no volume de distribuição não conduzem a aumentos de toxicidade ou eficácia clínica, tal como ilustrado na Figura 10. (83)

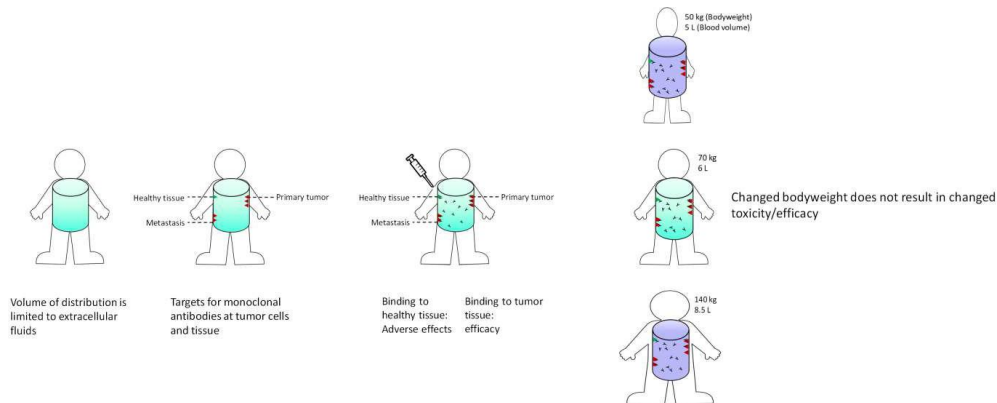


Figura 10. Representação geral do mecanismo de distribuição dos anticorpos monoclonais, independentemente do peso corporal apresentado pelo doente. (83)

O conceito de volume de distribuição poderá ser entendido como um “barril” que, após a administração do fármaco, é preenchido com anticorpos monoclonais. Na sua maioria, estes encontram-se a flutuar numa ampla rede de distribuição em torno do barril, enquanto outros se ligam aos respetivos recetores-alvo, até ocorrer saturação desta ligação. Doentes com um peso corporal mais elevado apresentam um maior volume de distribuição, ou seja, um barril com maior capacidade. Contudo, o número de recetores disponíveis mantém-se o mesmo e saturam com a mesma quantidade de fármaco, pelo que o aumento do peso corporal não se traduz num aumento da toxicidade ou da eficácia clínica. (83)

No entanto, estes fármacos são caracterizados por exibirem margens terapêuticas muito alargadas e, pouca ou nenhuma toxicidade limitadora de dose. Estudos recentes têm demonstrado que, ao serem administradas doses padronizadas para estes anticorpos, são alcançados níveis sobre-terapêuticos no estado estacionário, uma vez que a curva de exposição-resposta atinge a saturação com doses inferiores às comercializadas. (57,67,83) Como exemplo, ensaios de fase I para o nivolumab demonstraram que, ao ser administrado apenas 0,1mg/kg de fármaco a cada 2 semanas, foram obtidas concentrações séricas mínimas de 2,5 µg/mL, suficientes para assegurar uma inibição ótima do ligando PD-L1. (57,88)

À medida que vão sendo realizados mais estudos adicionais, a evidência científica tem vindo a sugerir que, ao serem reduzidas as doses terapêuticas ou prolongados os intervalos de administração, são obtidas eficácias clínicas equiparáveis e mais económicas. Também, estudos *in silico* baseados em modelos de simulação computacional, têm demonstrado a plausibilidade e a viabilidade desta teoria. (57,67,83,88)

No que diz respeito à implementação de regimes posológicos baseados no PC, o potencial desta metodologia poderá ser bastante limitado, quando aplicado a este conjunto de fármacos. Embora o perfil farmacológico e farmacocinético destes anticorpos ainda não seja totalmente conhecido, há evidência de que, a covariável peso não é suficiente para representar a globalidade da variabilidade observada na resposta interindividual à terapêutica. (57) Como exemplo, o ipilimumab é um anticorpo monoclonal utilizado no tratamento do melanoma, sendo administrado com base no PC característico de cada doente. No entanto, este parâmetro é apenas responsável por 24-52% da variabilidade interindividual apresentada, pelo que, a monitorização farmacocinética é, atualmente, utilizada de forma complementar com o intuito de ajustar a exposição individual a este fármaco. (57,89,90)

Deste modo, no futuro próximo, acredita-se que a melhor abordagem para estes fármacos consista na administração de doses previamente estabelecidas e que posteriormente, seja realizada a monitorização farmacocinética da terapêutica. Neste sentido, a aplicação da TDM irá assegurar a otimização farmacológica, ao estimar o tempo necessário para atingir a concentração mínima eficaz e, desta forma, personalizar a frequência de administração. Só assim será possível evitar custos terapêuticos desnecessários e assegurar a sustentabilidade dos serviços de saúde, tendo por base a premissa: “*Time is money*”. (57,67,83,88)

Todavia, é importante relembrar a necessidade de estabelecer concretamente a margem terapêutica destes fármacos e, aliado a isso, definir objetivamente a concentração plasmática mínima efetiva. (57,67,83,88)

7.3 Importância Clínica dos Biomarcadores

Apesar dos resultados clínicos promissores, a taxa de resposta à terapêutica com ICI em monoterapia mostrou ser abaixo dos 50%, independentemente da neoplasia. O principal desafio consiste na identificação prévia dos indivíduos não-beneficiários da terapêutica e, posteriormente, na seleção dos melhores candidatos à aplicação de regimes combinados de fármacos. Estas combinações terapêuticas deverão englobar a utilização de diferentes ICI,

agentes quimioterapêuticos, terapias direcionadas e o uso de outros imunomoduladores, como vacinas e agonistas dos recetores *toll-like* (TLRs). (57,91)

Com o decorrer da evolução na medicina personalizada, têm vindo a ser investigados novos métodos capazes de prever, antecipadamente, respostas clínicas e possíveis reações adversas associadas à terapêutica com ICI. Para tal, esta abordagem assenta na utilização de biomarcadores, ou seja, características que são objetivamente medidas e funcionam como indicadores de processos biológicos normais ou patogénicos, bem como preditivos de efeitos terapêuticos associados a intervenções farmacológicas. (92)

Atualmente, ainda não existem biomarcadores válidos e robustos capazes de monitorizar a resposta à terapêutica com pembrolizumab, nivolumab ou atezolizumab. Na verdade, cada biomarcador estudado revela utilidade e apresenta limitações, pelo que, a combinação de múltiplos biomarcadores deverá ser uma alternativa na otimização do tratamento. (57)

Para começar, o PD-L1 é o único biomarcador oficialmente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA). (93) Para o CPCNP, vários estudos têm vindo a comprovar a importância da expressão tumoral deste ligando na seleção dos beneficiários à terapêutica com ICI. (94) No estudo *KEYNOTE-024*, doentes a receberem terapêutica com pembrolizumab em 1^a linha e com expressão tumoral de PD-L1 ($\geq 50\%$), apresentavam uma sobrevivência global (OS) mais elevada, comparativamente aos indivíduos submetidos a QT. (43,95) Ademais, o estudo *KEYNOTE-042* demonstrou que a expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ se correlacionava com o aumento da OS, em indivíduos a receberem pembrolizumab. Posteriormente, uma análise adicional veio revelar que, o aumento da OS era essencialmente observado em subgrupos de doentes, cujos tumores expressavam níveis elevados de PD-L1 ($\geq 50\%$). (43,96)

Em relação à terapêutica com atezolizumab, o ensaio clínico *IMpower110* (fase III) evidenciou uma melhoria da OS em doentes tratados com este fármaco, porém limitada ao subgrupo que apresentava uma expressão tumoral de PD-L1 elevada. (51,97) Já a primeira parte do estudo *CheckMate 227*, conclui que a combinação de nivolumab e ipilimumab se associava, em cerca de 33% dos doentes, a uma OS de três anos. Apesar deste benefício ser registado tanto na população com uma expressão de PD-L1 $\geq 1\%$, como no subgrupo cuja expressão revelava ser $< 1\%$, verificou-se que esta melhoria era alcançada sobretudo em tumores com elevada expressão deste ligando. (98)

Salientar que, a identificação deste biomarcador é realizada com recurso a técnicas de imunohistoquímica (IHC) - *pharmDxTM Kit*, recentemente aprovadas como métodos de diagnóstico complementares. Atualmente, esta metodologia já é utilizada na seleção de doentes com CPNPC, elegíveis para o tratamento com nivolumab ou pembrolizumab. (57)

Todavia, apesar da evidência científica demonstrar uma correlação entre a expressão tumoral de PD-L1 e a resposta à terapêutica, na prática clínica a utilização deste biomarcador ainda é bastante controversa. São vários os desafios que limitam a sua aplicação, dos quais se destacam os desvios observados na expressão temporal e local deste ligando, bem como as variações no valor de *cut-off* definido nos diversos ensaios clínicos. (57) Ademais, estima-se que 20% dos doentes que não evidenciem níveis de expressão tumoral deste biomarcador respondam à terapêutica e, que nem todos os doentes com níveis elevados deste ligando beneficiem da utilização destes fármacos. (99)

Um biomarcador alternativo é a carga mutacional total (TMB), que representa o número total de mutações somáticas por megabase (Mb) da região codificante do genoma tumoral. Quanto maior for a TMB, há maior produção de neoantígenos tumorais e, conseqüentemente maior reconhecimento por parte do SI do doente. Desta forma, quando a imunogenicidade tumoral aumenta, a resposta à terapêutica imuno-oncológica torna-se mais evidente. (67,100)

O estudo *KEYNOTE-042* analisou vários doentes com expressão tumoral de PD-L1 positiva, a receberem terapêutica com pembrolizumab em regime de monoterapia. Através da análise dos dados obtidos, este estudo evidenciou que uma elevada TMB ($n^{\circ} >175$ mutações quantificadas pelo método WES - sequenciação completa do exoma) se associava ao aumento da OS e da PFS. (101) Em relação ao nivolumab, o ensaio *CheckMate 026* (fase III) ilustrou que doentes com elevada TMB, mais precisamente com mais de 243 mutações quantificadas pelo método WES, adquirem uma maior ORR e uma PFS mais duradoura. Paralelamente e, apesar de não se ter conseguido estabelecer uma associação entre a TMB e a expressão de PD-L1, doentes que apresentam ambos os biomarcadores elevados, obtiveram maior benefício terapêutico, com uma taxa de resposta a rondar os 75%. (102) Mais recentemente, um estudo de fase II (*B-FIRST*) para o atezolizumab, revelou que uma TMB sanguínea superior ou igual a 16 mutações, se associava ao aumento significativo da ORR e da OS. (103)

No entanto, existem algumas limitações associadas à implementação deste biomarcador na prática clínica, nomeadamente: a inexistência de um consenso quanto ao valor limiar de TMB a considerar na identificação dos doentes sensíveis à imunoterapia; a fraca reprodutibilidade dos resultados, associada à variabilidade observada no valor da TMB, que resulta da

heterogeneidade e do estadió tumoral, bem como da utilização de regimes terapêuticos prévios com RT ou QT. (46,104)

Outro biomarcador potencial é o microambiente tumoral (TME). Definido como um espaço celular que alberga uma população heterogênea de células neoplásicas, células imunes, vasos, estroma, mediadores da sinalização celular e proteínas da matriz extracelular. O TME desempenha um papel crucial na carcinogênese e na resistência à imunoterapia, pelo que, a presença de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) representa um possível biomarcador da sensibilidade aos ICI. Uma elevada taxa de TILs (linfócitos T CD4+ e CD8+) na área tumoral, prevê uma melhoria no prognóstico clínico, nomeadamente com o aumento da taxa de sobrevivência global. Contrariamente, baixos níveis de TILs correlacionam-se com uma eficácia limitada e com o aumento da resistência à terapêutica com ICI. Apesar dos resultados serem bastante promissores, a utilização deste biomarcador requer uma validação adicional. (105)

Nos últimos anos, vários estudos têm vindo a avaliar o impacto da composição da microbiota intestinal na previsão de resposta à terapêutica com ICI. A evidência científica defende que quando ocorre disbiose intestinal, há estimulação de células dendríticas e de linfócitos T circulantes. Desta forma, pensa-se que uma maior diversidade de microrganismos que constituem a flora intestinal, possa estar relacionado com o aumento da eficácia terapêutica. Porém, este biomarcador ainda não é utilizado na prática clínica e, apenas com mais estudos adicionais será possível comprovar a viabilidade desta teoria. (106,107)

Recentemente, diversos ensaios clínicos realizados para o CPNPC têm identificado alguns biomarcadores alternativos capazes de permitir o diagnóstico precoce e a monitorização da resposta à terapêutica com ICI, nomeadamente: o DNA tumoral circulante (ctDNA), a análise de células sanguíneas periféricas (contagem absoluta de neutrófilos, ANC; rácio neutrófilos/linfócitos, NLR; rácio plaquetas/linfócitos, PLR), a proteína C-reativa (PCR) e a sua associação com as citocinas inflamatórias (interleucina-6, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa, TNF- α), bem como o *score* albumina-bilirrubina (ALBI). (108–112)

8 Considerações Finais

Apesar dos avanços científicos registados, a neoplasia do pulmão constitui a principal causa de morte por cancro, a nível mundial. Na grande maioria dos casos, o diagnóstico é realizado em estadios localmente avançados ou metastáticos, conferindo uma taxa de sobrevivência baixa.

A imunoterapia surge como uma nova abordagem terapêutica personalizada e altamente seletiva, que assegura respostas anti-tumorais mais sustentadas e duradouras. Face a outras terapêuticas convencionais, a imunoterapia prima pela exibição de um perfil de tolerabilidade superior que, se concretiza em ganhos na qualidade de vida dos doentes. Atezolizumab, pembrolizumab e nivolumab são exemplos de fármacos inibidores do *checkpoint* imunitário, comumente utilizados na prática clínica para o tratamento do carcinoma pulmonar de não-pequenas células.

Todavia, em contexto real têm sido observadas variações intra e interindividuais, tanto na exposição sistémica, como na resposta à terapêutica com estes fármacos. Ademais, estudos recentes têm demonstrado que, ao serem administradas doses padronizadas são alcançadas concentrações plasmáticas superiores às estimadas, uma vez que a curva exposição-resposta atinge a saturação com doses inferiores às comercializadas. Desta forma, permanecem dúvidas quanto à metodologia preferencial a adotar no estabelecimento de regimes posológicos para estes fármacos: doses fixas pré-estabelecidas *versus* doses ajustadas ao peso corporal.

É de salientar que, a evidência científica atual e os diversos estudos *in silico* realizados, sugerem a redução das doses terapêuticas fixas ou o prolongamento do intervalo de administração, com vista à obtenção de uma eficácia clínica equiparável e mais económica. Adicionalmente, demonstraram que o potencial da implementação de regimes posológicos baseados no peso corporal poderá ser bastante limitado, uma vez que esta covariável não é suficiente para representar a globalidade da variabilidade observada na resposta à terapêutica.

Neste sentido, acredita-se que a melhor abordagem para estes três fármacos consista na administração de doses previamente estabelecidas e que posteriormente, seja realizada a monitorização farmacocinética da terapêutica. A aplicação desta metodologia irá garantir a otimização farmacoterapêutica, ao estimar o tempo necessário para atingir a concentração mínima eficaz e, desta forma, personalizar a frequência de administração. Assim, será possível evitar custos terapêuticos desnecessários e assegurar a sustentabilidade dos serviços de saúde, tendo por base a premissa: “*Time is money*”.

Como perspectivas futuras, a evolução da medicina personalizada irá permitir a identificação de novas terapêuticas e novos alvos farmacológicos. Ademais, os regimes terapêuticos instituídos deverão assentar na combinação de múltiplos fármacos, incluindo a utilização de diferentes inibidores dos *checkpoints* imunitários, agentes citotóxicos e terapias direcionadas.

Em suma, urge estabelecer concretamente a janela terapêutica destes fármacos e, em particular, determinar a concentração plasmática mínima efetiva. Adicionalmente, investir na validação de biomarcadores, capazes de prever e monitorizar a resposta à terapêutica.

Para terminar, gostaria de destacar o contributo do farmacêutico hospitalar na gestão da terapêutica no doente oncológico. Enquanto especialista do medicamento e integrado numa rede de cuidados multidisciplinares, o farmacêutico é responsável pela validação, monitorização e individualização da terapêutica instituída, assegurando a maximização farmacológica e a obtenção de melhores *outcomes* clínicos. Tudo isto, sem nunca esquecer a principal missão da Farmácia Clínica, a otimização dos resultados em saúde: “Ao doente certo, o medicamento certo”.

Referências Bibliográficas

1. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. Harrison's Principles Of Internal Medicine. MCGRAW-HILL EDUCATION, editor. 2022.
2. NCCN. Lung Cancer Screening [Internet]. 2020 [citado 20 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung_screening-patient.pdf
3. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. Curr Radiopharm. 23 de maio de 2020;
4. Fundação Champalimaud. Lung Cancer Fight Club - 1st Round [Internet]. 2023 [citado 3 de junho de 2023]. Disponível em: <https://fchampalimaud.org/pt-pt/events/lung-cancer-fight-club-1st-round>
5. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Annals of Oncology. Elsevier Ltd; 2021.
6. Šutić M, Vukić A, Baranašić J, Försti A, Džubur F, Samaržija M, et al. Diagnostic, Predictive and Prognostic Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Management. Journal of Personalized Medicine. MDPI; 2021.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020: Lung Cancer [Internet]. 2020 [citado 20 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>
8. OECD. Perfil sobre cancro por país: Portugal 2023 [Internet]. 2023 [citado 22 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/perfil-sobre-cancro-por-pais-portugal-2023_40186a6b-pt
9. Stahel R, Peters S, Garassino M. ESMO -Thoracic Tumours: Essentials for Clinicians. Em: 2nd edition. 2021.
10. Schafer A, Goldman L. Goldman-Cecil Medicine. 26th Edition. Vol. 26th Edition. 2022. 0–2994 p.

11. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Annals of Global Health*. Ubiquity Press; 2019.
12. Direção Geral da Saúde (DGS). Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo - Portugal [Internet]. 2019. Disponível em: www.dgs.pt
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What Are the Risk Factors for Lung Cancer? [Internet]. 2023 [citado 20 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm
14. Budisan L, Zanoaga O, Braicu C, Pirlog R, Covaliu B, Esanu V, et al. Links between infections, lung cancer, and the immune system. *Int J Mol Sci*. 1 de setembro de 2021.
15. Chen P, Liu Y, Wen Y, Zhou C. Non-small cell lung cancer in China. *Cancer Communications*. John Wiley and Sons Inc; 2022.
16. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. *Oncology Letters*. Spandidos Publications; 2017.
17. Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic markers in lung cancer diagnosis: A review. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020.
18. Society for Medical Oncology E. Non-Small-Cell Lung Cancer - ESMO Patient Guide Series based on the ESMO Clinical Practice Guidelines [Internet]. [citado 27 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/non-small-cell-lung-cancer>
19. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Abril de 2023.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. 2023. Disponível em: www.nccn.org/patients
21. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2019.

22. Denisenko T V., Budkevich IN, Zhivotovsky B. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma. Nature Publishing Group; 2018.
23. Peters S, Russo G, Hendriks L, Bennouna J. ESMO Guidelines: Oncogene Addicted NSCLC. 2023.
24. Sabbula B, Gasalberti D, Anjum F. Squamous Cell Lung Cancer. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Janeiro de 2023.
25. Friedlaender A, Banna G, Malapelle U, Pisapia P, Addeo A. Next generation sequencing and genetic alterations in squamous cell lung carcinoma: Where are we today? *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
26. Tai Q, Zhang L, Hu X. Clinical characteristics and treatments of large cell lung carcinoma: A retrospective study using SEER data. *Transl Cancer Res*. 2020;
27. Andrini E, Marchese PV, De Biase D, Mosconi C, Siepe G, Panzuto F, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Current Understanding and Challenges. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.
28. Meijer JJ, Leonetti A, Airò G, Tiseo M, Rolfo C, Giovannetti E, et al. Small cell lung cancer: Novel treatments beyond immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press; 2022.
29. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 1 de dezembro de 2021;7(1).
30. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up. 1 de dezembro de 2021.
31. Yuan M, Zhao Y, Arkenau HT, Lao T, Chu L, Xu Q. Signal pathways and precision therapy of small-cell lung cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2022.
32. Denninghoff V, Russo A, de Miguel-Pérez D, Malapelle U, Benyounes A, Gittens A, et al. Small cell lung cancer: State of the art of the molecular and genetic landscape and novel perspective. *Cancers*. MDPI AG; 2021.

33. Ohno Y, Ozawa Y, Koyama H, Yoshikawa T, Takenaka D, Nagata H, et al. State of the Art MR Imaging for Lung Cancer TNM Stage Evaluation. *Cancers*. MDPI; 2023.
34. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Mosby Inc.; 2018.
35. Check Up #12 - Estadiamento do Cancro [Internet]. [citado 24 de abril de 2023]. Fundação Champalimaud. Disponível em: <https://www.fchampalimaud.org/pt-pt/news/check-up-12-estadiamento-do-cancro>
36. Lee J hoon, Saxena A, Giaccone G. Advancements in small cell lung cancer. *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press; 2023.
37. Gridelli C, Peters S, Mok T, Forde PM, Reck M, Attili I, et al. First-line immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an International Expert Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology. *ESMO Open*. Elsevier B.V.; 2022.
38. ESMO. Performance Scales: Karnofsky & ECOG Scores [Internet]. [citado 24 de abril de 2023]. Disponível em: <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/practice-tools/performance-scales>
39. European Society for Medical Oncology (ESMO): About ESMO [Internet]. [citado 7 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.esmo.org/about-esmo>
40. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2017.
41. INFOMED. ANEXO I: Resumo das características do medicamento - Tagrisso®, osimertinib [Internet]. [citado 11 de junho de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
42. INFOMED. ANEXO I: Resumo das características do medicamento - IMFINZI®, durvalumab [Internet]. [citado 14 de julho de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pt.pdf

43. INFOMED. ANEXO I: Resumo das características do medicamento - Keytruda®, pembrolizumab [Internet]. [citado 2 de março de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pt.pdf
44. Almodovar MT. 100 Perguntas chave no Cancro do Pulmão [Internet]. 3.^a ed. Permanyer Portugal; 2021 [citado 17 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.gecp.pt/100-perguntas-chave-no-cancro-do-pulmao/>
45. CIM (centro de informação do medicamento). Cancro do Pulmão: novas estratégias terapêuticas [Internet]. 2018 [citado 1 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/servicos/cim/indice-de-publicacoes/>
46. Fu K, Xie F, Wang F, Fu L. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance. *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd; 2022.
47. Blumenthaler AN, Antonoff MB. Classifying oligometastatic non-small cell lung cancer. *Cancers*. MDPI; 2021.
48. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Abril de 2023.
49. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Version 3.2023. 2022 [citado 2 de abril de 2023]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
50. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 1 de Julho de 2021.
51. INFOMED. ANEXO I: Resumo das características do medicamento - Tecentriq®, atezolizumab [Internet]. [citado 14 de março de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pt.pdf

52. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls and promises. *Molecular Cancer*. BioMed Central Ltd; 2023.
53. Fundação Champalimaud. Programa de Imuno-Oncologia [Internet]. [citado 16 de julho de 2023]. Disponível em: https://www.fchampalimaud.org/pt-pt/clinical_programs/programa-de-imuno-oncologia
54. Tan S, Li D, Zhu X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS; 2020.
55. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls and promises. *Molecular Cancer*. BioMed Central Ltd; 2023.
56. Santos MJ. Endocrinopatias associadas ao tratamento com Inibidores do Checkpoint Imunológico. *Revista Científica da Ordem dos Médicos: Ata Médica Portuguesa*. CELOM; 2022.
57. Centanni M, Moes DJAR, Trocóniz IF, Ciccolini J, van Hasselt JGC. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing; 2019.
58. Marin-Acevedo JA, Kimbrough EMO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd; 2021.
59. The Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 [Internet]. [citado 20 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>
60. Xia L, Liu Y, Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions. *Oncologist*. 1 de fevereiro de 2019;
61. Santarpia M, Aguilar A, Chaib I, Cardona AF, Fancelli S, Laguia F, et al. Non-small-cell lung cancer signaling pathways, metabolism, and PD-1/PD-L1 antibodies. *Cancers*. MDPI AG; 2020.

62. Zhao Y, Yang W, Huang Y, Cui R, Li X, Li B. Evolving Roles for Targeting CTLA-4 in Cancer Immunotherapy. Cellular Physiology and Biochemistry. S. Karger AG; 2018.
63. INFOMED. ANEXO I: Resumo das características do medicamento - Opdivo®, nivolumab [Internet]. [citado 7 de março de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pt.pdf
64. Inman BA, Longo TA, Ramalingam S, Harrison MR. Atezolizumab: A PD-L1-blocking antibody for bladder cancer. Clinical Cancer Research. 15 de Abril de 2017.
65. Grogan S, V. Preuss C. Pharmacokinetics. NIH - National Library of Medicine [Internet]. 23 de junho de 2022 [citado 31 de julho de 2023]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557744/>
66. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information - KEYTRUDA® (pembrolizumab) [Internet]. [citado 1 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s012lbl.pdf
67. Liu D, Hu L, Shao H. Therapeutic drug monitoring of immune checkpoint inhibitors: based on their pharmacokinetic properties and biomarkers. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023.
68. Ahamadi M, Freshwater T, Prohn M, Li C, De Alwis D, De Greef R, et al. Model-Based Characterization of the Pharmacokinetics of Pembrolizumab: A Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced Solid Tumors. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 1 de janeiro de 2017;
69. Elassaiss-Schaap J, Rossenu S, Lindauer A, Kang S, De Greef R, Sachs J, et al. Using Model-Based «learn and Confirm» to Reveal the Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Relationship of Pembrolizumab in the KEYNOTE-001 Trial. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 1 de janeiro de 2017;

70. Chatterjee M, Turner DC, Felip E, Lena H, Cappuzzo F, Horn L, et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 1 de julho de 2016.
71. Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Ellassaiss-Schaap J, Beeram M, et al. Phase i study of pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 1 de outubro de 2015.
72. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information - Opdivo® (nivolumab) [Internet]. [citado 3 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s058lbl.pdf
73. Agrawal S, Feng Y, Roy A, Kollia G, Lestini B. Nivolumab dose selection: Challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 15 de novembro de 2016.
74. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information - Tecentriq®, atezolizumab [Internet]. [citado 4 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.gene.com/download/pdf/tecentriq_prescribing.pdf
75. Center for Drug Evaluation and Research. BLA 761034: Clinical Pharmacology Review - Atezolizumab. 2016.
76. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, et al. Phase II Trial of Atezolizumab as First-Line or Subsequent Therapy for Patients with Programmed Death-Ligand 1-Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *J Clin Oncol* [Internet]. 2017; Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016>.
77. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 de janeiro de 2021.
78. Spigel DR, Chaft JE, Gettinger S, Chao BH, Dirix L, Schmid P, et al. FIR: Efficacy, Safety, and Biomarker Analysis of a Phase II Open-Label Study of Atezolizumab in PD-L1–Selected Patients With NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 de novembro de 2018.

79. Liu JC, Yu HJ. A Review of the Pharmacokinetic Characteristics of Immune Checkpoint Inhibitors and Their Clinical Impact Factors. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. Dove Medical Press Ltd; 2023.
80. Liu L. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *Protein and Cell*. Higher Education Press; 2018.
81. Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Cancer cachexia: Its mechanism and clinical significance. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021.
82. Bajaj G, Wang X, Agrawal S, Gupta M, Roy A, Feng Y. Model-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Nivolumab in Patients with Solid Tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 1 de janeiro de 2017;
83. Chatelut E, Hendrikx JJMA, Martin J, Ciccolini J, Moes DJAR. Unraveling the complexity of therapeutic drug monitoring for monoclonal antibody therapies to individualize dose in oncology. *Pharmacology Research and Perspectives*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
84. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. *Boas Práticas em Farmacocinética Clínica*. 2021;
85. Buclin T, Thoma Y, Widmer N, André P, Guidi M, Csajka C, et al. The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated With Imatinib. *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
86. World Health Organization (WHO). Request for advice from the expert committee on selection and use of essential medicines on prioritization of medicines requiring therapeutic drug monitoring. 2019.
87. Peer CJ, Goldstein DA, Goodell JC, Nguyen R, Figg WD, Ratain MJ. Opportunities for using in silico-based extended dosing regimens for monoclonal antibody immune checkpoint inhibitors. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020.
88. Ratain MJ, Goldstein DA. Time is money: Optimizing the scheduling of Nivolumab. *Journal of Clinical Oncology*. 1 de novembro de 2018.

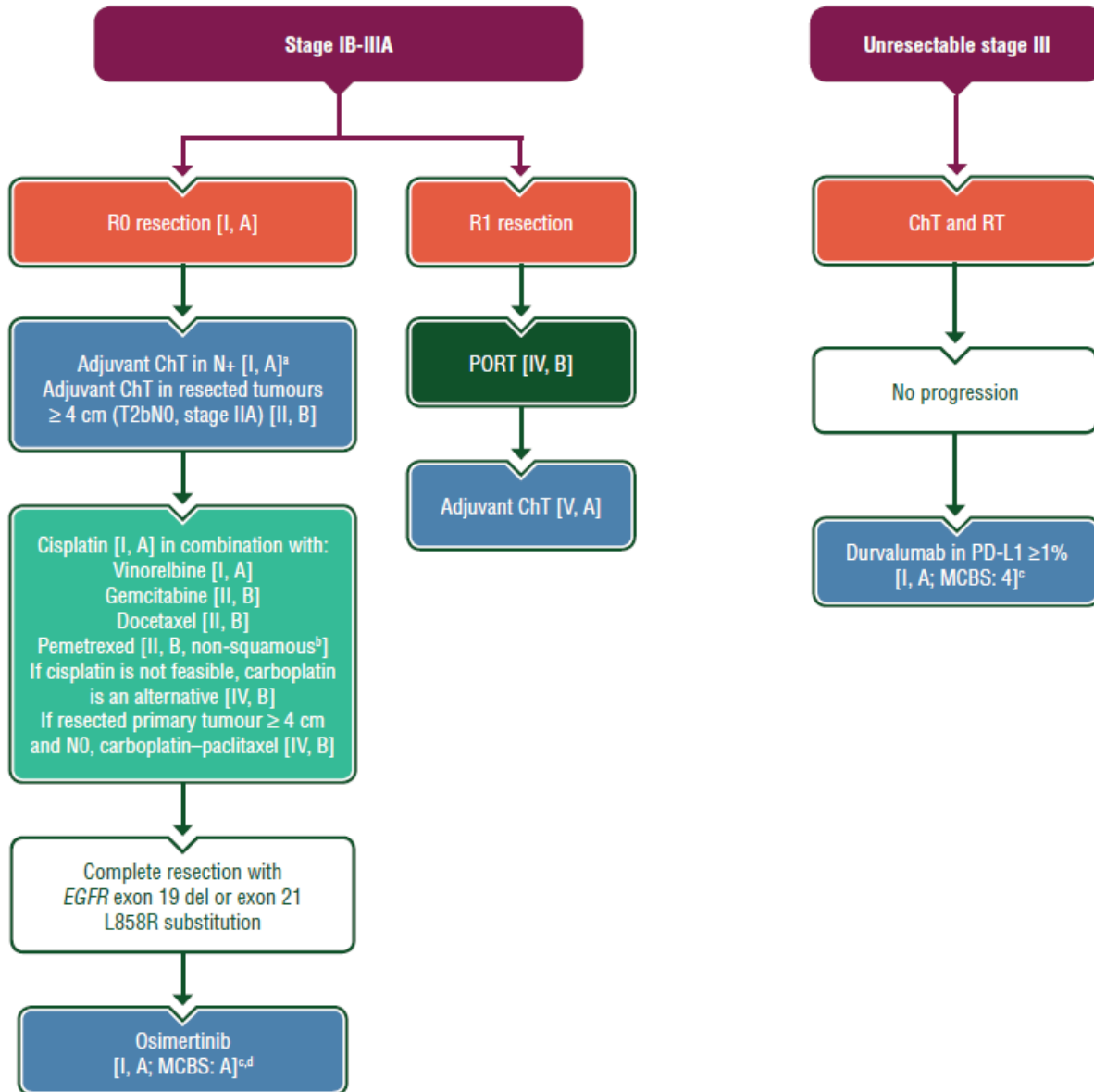
89. Feng Y, Masson E, Dai D, Parker SM, Berman D, Roy A. Model-based clinical pharmacology profiling of ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;
90. INFOMED. ANEXO I: Resumo das características do medicamento - Yervoy®, ipilimumab [Internet]. [citado 4 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pt.pdf
91. Hoden B, DeRubeis D, Martinez-Moczygemba M, Ramos KS, Zhang D. Understanding the role of Toll-like receptors in lung cancer immunity and immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
92. U.S. Food and Drug Administration (FDA). About Biomarkers and Qualification [Internet]. 2021 [citado 19 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/about-biomarkers-and-qualification>
93. Nan Z, Guoqing W, Xiaoxu Y, Yin M, Xin H, Xue L, et al. The Predictive Efficacy of Tumor Mutation Burden (TMB) on Nonsmall Cell Lung Cancer Treated by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*. Hindawi Limited; 2021.
94. Tanaka I, Morise M. Current immunotherapeutic strategies targeting the PD-1/PD-L1 axis in non-small cell lung cancer with oncogenic driver mutations. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
95. Reck M, Delvys Rodríguez-Abreu; Robinson AG, Hui R, Cs} Oszi; Tibor, Andrea;, et al. 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. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019; Disponível em: <https://doi>.
96. Morgensztern D. KEYNOTE-042 and the role for single agent pembrolizumab in patients with PD-L1 tumor proportion score 1-49%. *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company; 2019.
97. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated Overall Survival Analysis from IMpower110: Atezolizumab Versus

- Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 de novembro de 2021.
98. Remon J, Facchinetti F, Besse B. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies. *European Respiratory Review*. 31 de dezembro de 2021.
 99. Duffy MJ, Crown J. Biomarkers for predicting response to immunotherapy with immune checkpoint inhibitors in cancer patients. *Clinical Chemistry*. American Association for Clinical Chemistry Inc.; 2019.
 100. Bravaccini S, Bronte G, Ulivi P. TMB in NSCLC: A broken dream? *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
 101. Mok TSK, Lopes G, Cho BC, Kowalski DM, Kasahara K, Wu YL, et al. Associations of tissue tumor mutational burden and mutational status with clinical outcomes in KEYNOTE-042: pembrolizumab versus chemotherapy for advanced PD-L1-positive NSCLC. *Annals of Oncology*. 1 de abril de 2023.
 102. Greillier L, Tomasini P, Barlesi F. The clinical utility of tumor mutational burden in non-small cell lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*. AME Publishing Company; 2018.
 103. Kim ES, Velcheti V, Mekhail T, Yun C, Shagan SM, Hu S, et al. Blood-based tumor mutational burden as a biomarker for atezolizumab in non-small cell lung cancer: the phase 2 B-F1RST trial. *Nat Med*. 1 de maio de 2022.
 104. Sicard G, Fina F, Fanciullino R, Barlesi F, Ciccolini J. Like a rolling stone: Sting-CGAS pathway and cell-free DNA as biomarkers for combinatorial immunotherapy. *Pharmaceutics*. MDPI AG; 2020.
 105. Genova C, Dellepiane C, Carrega P, Sommariva S, Ferlazzo G, Pronzato P, et al. Therapeutic Implications of Tumor Microenvironment in Lung Cancer: Focus on Immune Checkpoint Blockade. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
 106. Burdett N, Desai J. New biomarkers for checkpoint inhibitor therapy. *ESMO Open*. Elsevier B.V.; 2020.
 107. Thompson NA, Stewart GD, Welsh SJ, Doherty GJ, Robinson MJ, Neville BA, et al. The MITRE trial protocol: a study to evaluate the microbiome as a

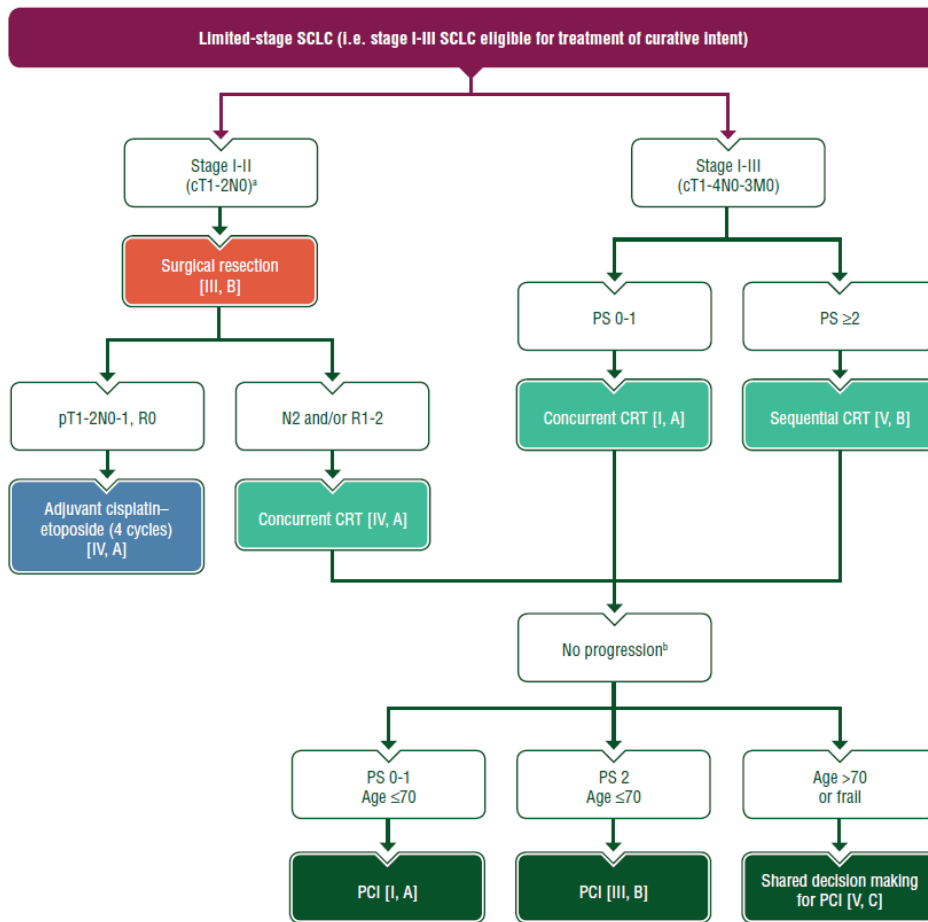
- biomarker of efficacy and toxicity in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *BMC Cancer*. 1 de dezembro de 2022;
108. Takada K, Takamori S, Shimokawa M, Toyokawa G, Shimamatsu S, Hirai F, et al. Assessment of the albumin-bilirubin grade as a prognostic factor in patients with non-small-cell lung cancer receiving anti-PD-1-based therapy. *ESMO Open*. 1 de fevereiro de 2022;
 109. van der Leest P, Hiddinga B, Miedema A, Aguirre Azpurua ML, Rifaela N, ter Elst A, et al. Circulating tumor DNA as a biomarker for monitoring early treatment responses of patients with advanced lung adenocarcinoma receiving immune checkpoint inhibitors. *Mol Oncol*. 1 de novembro de 2021;
 110. Riedl JM, Barth DA, Brueckl WM, Zeitler G, Foris V, Mollnar S, et al. C-reactive protein (CRP) levels in immune checkpoint inhibitor response and progression in advanced non-small cell lung cancer: A bi-center study. *Cancers (Basel)*. 1 de agosto de 2020;
 111. ROMANO FJ, RONGA R, AMBROSIO F, ARUNDINE D, LONGO V, GALETTA D, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Major Prognostic Factor in Non-small Cell Lung Carcinoma Patients Undergoing First Line Immunotherapy With Pembrolizumab. *Cancer Diagnosis & Prognosis*. 30 de dezembro de 2022;
 112. Zhou K, Cao J, Lin H, Liang L, Shen Z, Wang L, et al. Prognostic role of the platelet to lymphocyte ratio (PLR) in the clinical outcomes of patients with advanced lung cancer receiving immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2022.

Anexos

A1. Algoritmo terapêutico utilizado no estadio inicial (I-II) e no estadio localmente avançado (III) de CPNPC. (5)



A2. Algoritmo terapêutico utilizado nos estadios limitados (I-III elegível para tratamento com o intuito curativo) de CPPC. (50)



A3. Algoritmo terapêutico utilizado no estadio avançado (IV) e no estadio III não elegível para tratamento com intuito curativo de CPPC. (50)

