

Imunoterapia no Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células Doença Avançada: A Propósito de Dois Casos Clínicos

Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: About Two Case Reports

Raquel Fontes^{1,2}, Bárbara Parente^{3,4}, Maria Manuel Lopes^{1,4}, Carolina Monteiro^{1,4}

Autor Correspondente:

Maria Bárbara Parente [maria.b.parente@jmellosaude.pt]
Estrada da Circunvalação 14341, 4100-180 Porto, Portugal

RESUMO

À luz dos conhecimentos atuais, o tratamento de imunoterapia no cancro do pulmão de não pequenas células doença avançada apresenta os melhores resultados nos doentes com expressão de *programmed death ligand 1* (PD-L1) positiva. Apresentamos dois casos clínicos diferentes, ambos de sucesso: o primeiro referente a um doente do sexo masculino, 91 anos, com expressão de PD-L1 de 90% e com elevada taxa de resposta ao tratamento de imunoterapia com pembrolizumab na dose de 200 mg, a cada 3 semanas; no segundo caso trata-se de uma doente do sexo feminino, de 47 anos, com expressão de PD-L1 negativa e em que a imunoterapia foi usada como segunda linha, após se verificar progressão sob tratamento com quimioterapia, tendo-se verificado também neste caso uma resposta completa com o uso de atezolizumab, na dose de 1200 mg, a cada 3 semanas.

PALAVRAS-CHAVE: Atezolizumab; Carcinoma Pulmonar de Células Não Pequenas; Imunoterapia; Pembrolizumab; Recetor de Morte Celular Programada 1

1. Unidade de Cuidados Paliativos, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal.
2. Serviço de Oncologia Médica, Hospital de Braga, Braga, Portugal.
3. Unidade de Oncologia Médica, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal.
4. Instituto CUF Oncologia, Porto, Portugal.

Recebido: 19/03/2019 - Aceite: 21/03/2019

ABSTRACT

In light of current knowledge, the treatment with immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer disease presents the best results in patients with programmed death ligand 1 (PD-L1) + expression. We present two different clinical cases, both successful: the first refers to a 91-year-old male patient with 90% PD-L1 expression and high response rate to the treatment of immunotherapy with pembrolizumab at a dose of 200 mg every 3 weeks; in the second case, a 47-year-old female with PD-L1 negative expression and in whom immunotherapy was used as second line after progression under chemotherapy treatment and who also had a complete response with the use of atezolizumab at the dose of 1200 mg every 3 weeks.

KEYWORDS: Atezolizumab; Carcinoma, Non-Small Cell Lung/therapy; Immunotherapy; Pembrolizumab; Programmed Cell Death 1 Receptor

INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão apresenta a maior taxa de mortalidade de todas as doenças neoplásicas e o seu diagnóstico é efetuado na grande maioria dos casos em estádios avançados. Até há poucos anos atrás a quimioterapia era a única arma terapêutica nesta fase da doença. Nos últimos anos, novos fármacos, desde as terapêuticas *target* até à imunoterapia, surgiram como importantes alternativas terapêuticas.

O sistema imunitário tem um papel muito importante no controlo da proliferação tumoral,¹ sendo uma das características das células tumorais, a capacidade de escapar aos mecanismos de defesa impostos pelo sistema imunitário do indivíduo. No caso do cancro do pulmão, sabe-se que há uma maior expressão de PD-1 (*programmed death-1*)/PD-L1 (*programmed death ligand-1*), proteínas transmembrana capazes de suprimir o sistema imunitário, pela diminuição da ação das células T.^{2,3} Recentemente, foram aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) e pela EMA (Agência Europeia do Medicamento), novos fármacos, capazes de potenciar os referidos mecanismos de defesa e travar o domínio tumoral. Os inibidores do PD-1, como o pembrolizumab, nivolumab e do PD-L1, como o atezolizumab, são atualmente agentes de primeira e segunda linhas para doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado que não expressam mutações *EGFR* ou *ALK*. Nos casos em que a expressão de PD-L1 é superior a 50%, o pembrolizumab tornou-se mesmo o fármaco de primeira linha, após aprovação do estudo *Keynote 024*,⁴ com um perfil de toxicidade muito inferior aos dos esquemas de quimioterapia (QT), à base de platino, utilizados. Em segunda linha, três fármacos de imunoterapia estão aprovados (pembrolizumab,⁵ nivolumab⁶ e atezolizumab⁷).

A imunoterapia tem efeitos secundários, mas de menor intensidade quando comparados com os da quimio-

terapia. São sobretudo efeitos imunomediados, podendo surgir alterações do funcionamento de algumas glândulas endócrinas, como a tiroide e hipófise, alterações cutâneas, colite ou pneumonite; habitualmente ligeiros e facilmente ultrapassados, quando se tem em conta as vantagens desta abordagem de tratamento. Os doentes sob imunoterapia têm, para além de um aumento considerável da sobrevida média global, uma duração muito superior da resposta ao tratamento. Inicialmente vista como uma opção paliativa, a imunoterapia tem vindo a ganhar espaço como uma opção curativa, dando grande esperança aos doentes com CPNPC avançado.

Apresentamos dois casos clínicos de sucesso de CPNPC, doença avançada ou metastizada, do Hospital CUF Porto, um deles com o uso de imunoterapia em primeira linha e alta expressão de PD-L1 e outro em segunda linha e sem expressão de PD-L1.

**CASO CLÍNICO 1:
IMUNOTERAPIA EM PRIMEIRA
LINHA DE TRATAMENTO**

Doente do sexo masculino, 91 anos. Vive no Sabugal. Autónimo nas atividades de vida diária, apesar de ter o apoio de uma empregada doméstica. Aposentado do Ministério do Ultramar. Ex-farmacêutico. Atualmente ainda dá aulas de Inglês na Universidade Sénior e escreve crónicas para um jornal local. Conduz o seu automóvel. Ex-fumador de 50 UMA, tendo deixado de fumar há cerca de 20 anos. Sem antecedentes médico-cirúrgicos relevantes. Sem medicação habitual.

Em novembro de 2018, identificada opacidade hilar direita em radiografia torácica. Realizou tomografia computadorizada (TC) para melhor esclarecimento, que revelou tratar-se de “volumosa neoformação perihilar direita, ocupando parte significativa do lobar superior direito, nomeadamente do segmento interno do

lobo médio, com dimensões máximas de 7x4 cm (Fig. 1), acompanhado de infiltrado pneumocítico envolvente. (...) Sem interface relativamente às estruturas bronco-vasculares do hilo direito e que entra em contacto com a pleura mediastínica.”

Realizou biópsia cuja histologia afirmou o diagnóstico de carcinoma epidermoide do pulmão com expressão de PD-L1 em 90% das células neoplásicas. A tomografia por emissão de positrões (PET) efetuada como rotina para estadiamento, demonstrou o atingimento de gânglios mediastínicos homolaterais, tendo-se confirmado o estágio IIIB (T4N2M0), isto é, doença localmente avançada.

Perante o bom estado geral do doente (PS1), cuja única queixa eram dores osteoarticulares, “fruto da idade” (*sic*), a elevada expressão de PD-L1 (> 50%) e a impossibilidade de efetuar terapêutica combinada de quimioterapia e radioterapia, optou-se pelo uso da imunoterapia em primeira linha, iniciando em dezembro de 2018 terapêutica com pembrolizumab na dose fixa de 200 mg de 3 em 3 semanas, conforme aprovado pela EMA e autorizado em Portugal pelo Infarmed (*Keynote 024*).

Em fevereiro de 2019, e após 3 ciclos de tratamento, o doente realizou nova TC toracoabdominal para reavaliação, verificando-se “acentuada redução do volume da neoformação pulmonar, atualmente apresentando apenas uma lesão residual com 2,8x1,7 cm (Fig. 2)”, o que corresponde a uma taxa de resposta de cerca de 70%.

Durante este período o doente manteve sempre excelente estado geral e apresentou apenas como intercorrência, uma infeção respiratória, com resposta favorável à antibioterapia instituída. Aos 91 anos, mantém-se social e profissionalmente ativo e medicado, unicamente, com pembrolizumab, a cada 3 semanas.

CASO CLÍNICO 2: IMUNOTERAPIA EM SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO

Doente do sexo feminino, 47 anos, assistente social, ex-fumadora de 35 UMA. Sem antecedentes médico-cirúrgicos relevantes.

Em outubro de 2017, excisão de tumefação axilar esquerda, cujo resultado de anatomia patológica revelou tratar-se de adenocarcinoma pulmonar (TTTF1 +; citoqueratina +; Ki67 -70%). Estudo de biologia molecular: EGFR, ALK, ROS1, BRAFV600 negativos e KRAS positivo. Expressão de PD-L1 negativa. A TC toracoabdominal (Fig. 3) mostrou “(...) No segmento superior do lobo inferior esquerdo, nódulo de 10 mm

(primário), conglomerado adenopático heterogéneo com 30x20 mm a nível da janela aortopulmonar”. Realizou PET que mostrou (Fig. 4) “avidéz para FDG em

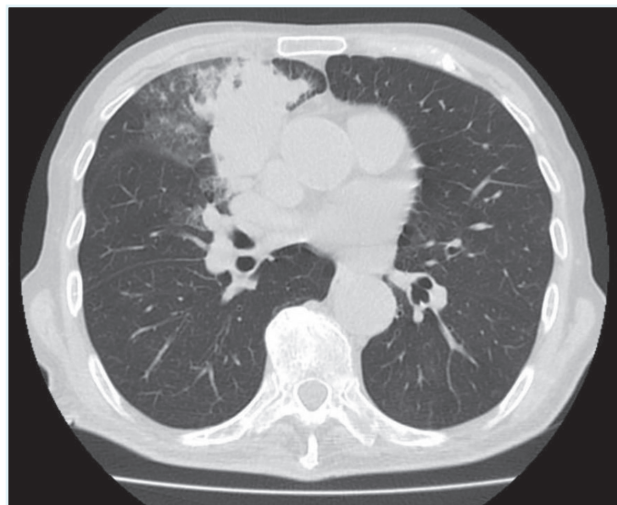


FIGURA 1. Corte transversal de TAC de novembro de 2018 (ao diagnóstico).

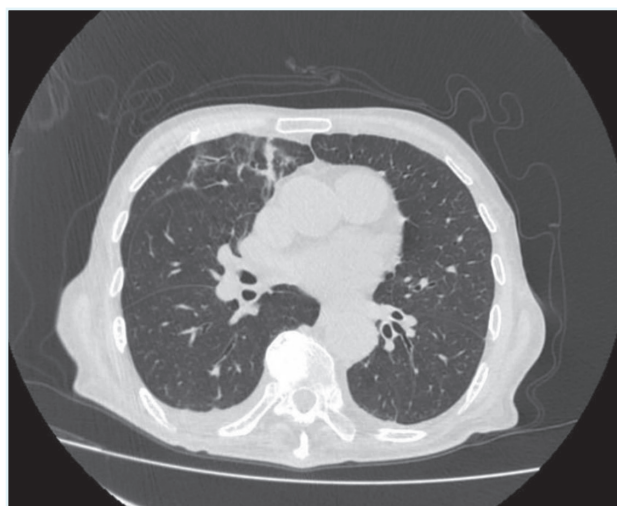


FIGURA 2. Corte transversal de TAC de fevereiro de 2019 (após 3 ciclos de imunoterapia).

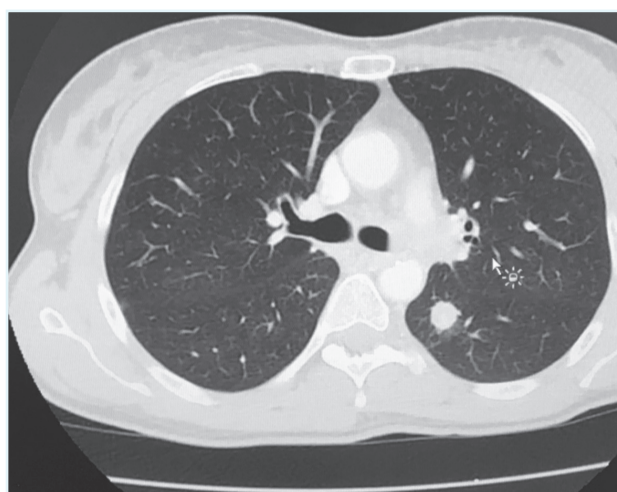


FIGURA 3. TAC torácica de 18-09-17 - segmento superior do lobo inferior esquerdo, nódulo de 10 mm (primário); conglomerado adenopático heterogéneo com 30x20 mm a nível da janela aortopulmonar.

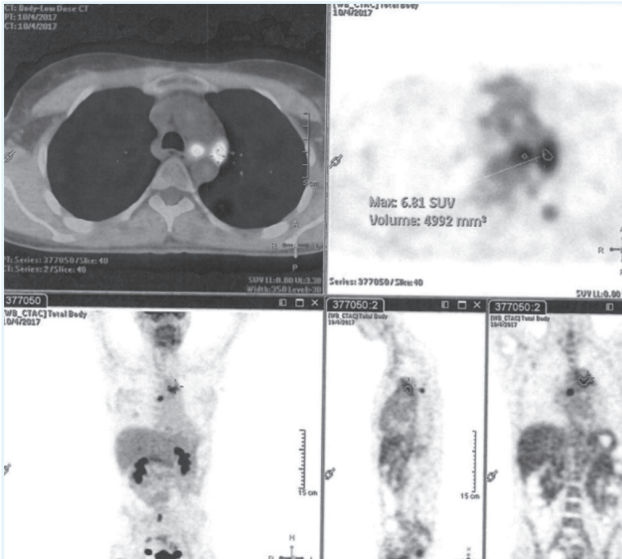


FIGURA 4. PET 04-10-17 -¹⁸F avidez para FDG em nódulos pulmonares no LIE; gg mediastínicos na janela aortopulmonar; estruturas esqueléticas na região sagrada a nível do espinalh esquerdo, no glúteo direito e dúvidas na omoplaça dta.

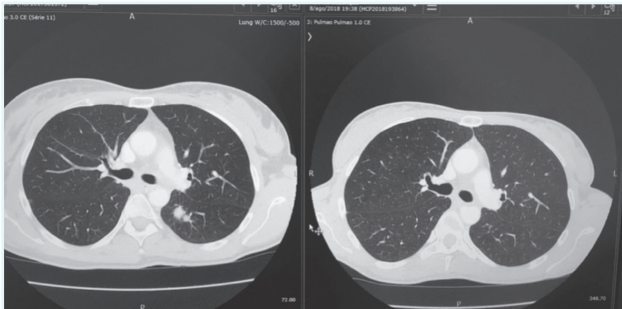


FIGURA 5. TAC torácica ao diagnóstico e após 8 meses de tratamento de IO).

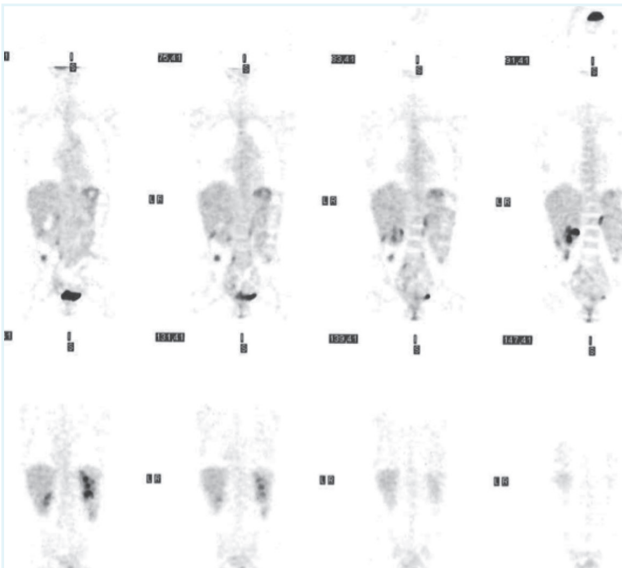


FIGURA 6. PET 19/10/18 - biodistribuição de FDG dentro da normalidade.

nódulos pulmonares no lobo inferior esquerdo; gânglios mediastínicos na janela aortopulmonar; estruturas esqueléticas na região sagrada a nível do espinalh esquerdo e glúteo direito. A ressonância magnética cerebral permitiu a identificação de “lesão secundária com cerca de 10 mm frontal esquerda com ligeiro edema envolvente”. Assim, estádio IVB (T1aN2M1c), ou seja, doença polimetastizada. Efetuou radiocirurgia frontal esquerda em outubro de 2017 (VMAT, DT 24 Gy em fração única) e, por dor não controlada localizada à região dos músculos glúteos efetuou também radioterapia dessa região. Após reunião de grupo multidisciplinar, e dada a expressão negativa de PD-L1 e marcadores de biologia molecular negativos, iniciou quimioterapia com carboplatinum + pemetrexed. Ao terceiro ciclo de QT a doente apresentava doença progressiva, com novas lesões metastáticas confirmadas histologicamente na mama direita e supraclaviculares. Iniciou segunda linha de tratamento em janeiro de 2018, com atezolizumab na dose única 1200 mg, de 3 em 3 semanas (anti PD-L1 aprovado pela EMA, em monoterapia para segunda linha mesmo em doentes sem expressão de PLD-L1). Avaliada, por protocolo, a cada três tratamentos, apresentou remissão da doença a partir do terceiro tratamento, e em agosto de 2018, após nove tratamentos de imunoterapia, a TC toracoabdominal (Fig. 5) mostrava apenas pequenas lesões, com desaparecimento das metástases supraclaviculares na mama direita e nos músculos glúteos. Em outubro de 2018, efetua novamente PET (Fig. 6), sem doença metabolicamente ativa (Fig. 5). Em fevereiro de 2019 mantém-se em tratamento com imunoterapia e completamente livre de doença. Tem uma vida normal, está assintomática, não apresentando qualquer efeito lateral ao fármaco e com ECOG 0.

DISCUSSÃO

Os dois casos aqui apresentados, contemplam várias vertentes que merecem a nossa reflexão por se tratarem de resultados excepcionais, obtidos em duas situações clínicas diferentes. As altas taxas de resposta, o tempo livre de progressão, e a sobrevida global média, que já é sustentada no tempo, bem como a duração da resposta fazem-nos repensar na evolução deste tipo de doentes pré-terapêuticas inovadoras. Estamos hoje a assistir a uma maior sobrevida, com qualidade de vida, em doentes com cancro do pulmão em estádios avançados de doença, transformando cada vez mais o CPNPC doença avançada em doença crónica.

A idade seria provavelmente um fator limitante no primeiro caso (doente de 91 anos), se a quimioterapia fosse a única opção a oferecer, mas o uso da imunoterapia que, para além da eficácia comprovada, apresenta reduzidos efeitos adversos, permite a sua utilização mesmo em doentes mais idosos. Mais do que a idade real, há que atender cada vez mais ao estado geral, para decidir o que é melhor para cada doente, tendo em conta a longevidade cada vez maior dos nossos doentes.

No segundo caso (doente jovem), apesar de apresentar expressão negativa de PD-L1 e de se tratar de uma segunda linha de tratamento, a doente apresentou uma resposta completa e sustentada no tempo, mesmo tendo em linha de conta que se trata de uma doente em estadio IV, polimetastizada. Ainda existe muito por esclarecer sobre o papel da imunoterapia nos doentes com expressão PD-L1 negativa, mas acreditamos que no futuro outros marcadores poderão ajudar a clarificar esta situação.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare that they have no conflicts of interest.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

REFERÊNCIAS

1. Lu M, Su Y. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: The past, the present, and the future; *Thorac Cancer*. 2019 (in press). doi: 10.1111/1759-7714.13012.
2. Prasad V, Kaestner V. Nivolumab and pembrolizumab: Monoclonal antibodies against programmed cell death-1 (PD-1) that are interchangeable.; *Semin Oncol*. 2017;44:132-5. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.06.007.
3. Lu S, Yu Y, Yang Y. Retrospect and Prospect for Lung Cancer in China: Clinical Advances of Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2019 ;24(Suppl 1):S21-S30. doi: 10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s02.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, KEYNOTE-024 Investigators, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-33.
5. Herbst RS, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Garon EB, Han JY, et al. LBA3_PR KEYNOTE-010: Phase 2/3 study of pembrolizumab (MK-3475) vs docetaxel for PD-L1-positive NS-CLC after platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl. 9): ix162. doi.org/10.1093/annonc/mdv586.03.
6. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase iii trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017;35:3924-33. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062.
7. Bordoni R, Ciardiello F, von Pawel J, Cortinovis D, Karagianis T, Ballinger M, et al. Patient-reported outcomes in OAK: a phase iii study of atezolizumab versus docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018;19:441-4.e4. doi: 10.1016/j.clc.2018.05.011.