



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **Imunoterapia sistémica no carcinoma da bexiga avançado e metastizado**

**Juliana Martins Gomes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

**Covilhã, maio de 2019**



# Dedicatória

Dedico este trabalho a todos os que me acompanharam ao longo deste percurso.



# Agradecimentos

Ao Dr. Bruno Pereira, pela disponibilidade e pelo exemplo de profissionalismo.

À minha família, e em especial aos meus pais, por todo o apoio e por sempre acreditarem em mim.

À minha irmã, pelo amor e amizade que partilhamos sempre.

Ao Diogo, que esteve sempre do meu lado, pelo carinho e motivação.

Aos meus amigos e colegas, pelo companheirismo e por todas as histórias e momentos que partilhámos.



## Resumo

O carcinoma urotelial da bexiga apresenta opções de tratamento limitadas, no que diz respeito à doença localmente avançada e metastizada e a imunoterapia sistémica tem mudado o paradigma do tratamento do cancro urotelial.

Os *immune checkpoint inhibitors* são anticorpos monoclonais dirigidos aos pontos de verificação imune PD-1/PD-L1 e CTLA-4, cuja ação passa por reativar células imunes suprimidas ou quiescentes, promovendo a resposta anti-tumoral.

Os anticorpos monoclonais, atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab e avelumab, encontram-se já aprovados pela *Food and Drug Administration*, como segunda linha de tratamento do carcinoma urotelial localmente avançado ou metastizado. Além disso, dois deles, pembrolizumab e o atezolizumab estão também aprovados como primeira linha para pacientes não elegíveis para quimioterapia.

A incerteza sobre a duração ótima do tratamento, a definição de doença clinicamente progressiva e a falta de identificação de biomarcadores preditores de resposta ao tratamento, são algumas questões que limitam a aplicação da imunoterapia na prática clínica.

Ensaio clínicos a decorrer com *immune checkpoint inhibitors* visam colmatar as limitações referidas, investigam a sua combinação com outras modalidades terapêuticas, e a sua aplicação em estadios progressivamente mais precoces do carcinoma urotelial. Além dos *checkpoint inhibitors*, a investigação da imunoterapia no cancro da bexiga também envolve outros novos agentes de imunoterapia. Dados os resultados obtidos favoráveis e expetáveis, a imunoterapia poderá ser alargada a um maior número de pacientes e redefinir a abordagem terapêutica do carcinoma urotelial da bexiga.

## Palavras-chave

Imunoterapia sistémica; Cancro da bexiga; Carcinoma Urotelial; Músculo-invasivo; Metastizado



## Abstract

Urothelial carcinoma of the bladder presents limited treatment options, with regard to the locally advanced or metastatic disease and systemic immunotherapy has changed the paradigm of urothelial cancer treatment.

Immune checkpoint inhibitors are monoclonal antibodies directed to the PD-1/PD-L1 and CTLA-4 immune checkpoints, whose action is to reactivate the suppressed or quiescent immune cells, promoting the antitumor response.

Monoclonal antibodies, atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab and avelumab have already been approved by *Food and Drug Administration* as second-line treatment for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Furthermore, two of them, pembrolizumab and atezolizumab, are also approved as the frontline for cisplatin-ineligible patients.

The uncertainty about the optimal duration of treatment, the definition of clinically progressive disease and the lack of identification of predictive biomarkers of response to treatment are some issues that limit the application of immunotherapy in clinical practice.

Ongoing clinical trials with immune checkpoint inhibitors aim to achieve these limitations, investigate its combination with other therapeutic modalities and its application in earlier stages of urothelial carcinoma. In addition to checkpoint inhibitors, immunotherapy investigation in bladder cancer also involves other novel immunotherapy agents. Given the favorable results already obtained and the expected results, immunotherapy will be able to be extended to a larger number of patients and redefine the therapeutic approach of urothelial bladder carcinoma.

## Keywords

Systemic immunotherapy; Bladder cancer; Urothelial carcinoma; Muscle-invasive; Metastatic



# Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Palavras-chave .....	vii
Abstract.....	ix
Keywords .....	ix
Índice .....	xi
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
1. Introdução .....	1
2. Metodologia.....	3
3. Carcinoma da Bexiga.....	5
4. Classificação do cancro da bexiga.....	7
5. Epidemiologia .....	9
6. Tratamento para estadio localmente avançado e metastizado .....	11
7. Imunoterapia .....	13
7.1. Evolução desde o BCG intravesical à imunoterapia sistémica.....	13
7.2. A resposta imune e o funcionamento da imunoterapia.....	14
7.3. <i>Immune checkpoint inhibitors</i> .....	17
7.4. Efeitos adversos imunomediados .....	23
7.5. Biomarcadores .....	24
8. Perspetivas futuras.....	27
8.1. Imunoterapia como tratamento neoadjuvante, adjuvante e de manutenção após QT .	27
8.2. Uso de <i>checkpoint inhibitors</i> no NMIBC .....	28
8.3. Combinação entre anticorpos monoclonais anti-PD-L1, anti-PD-1 e anti-CTLA-4 .....	29
8.4. Combinação de <i>checkpoint inhibitors</i> e outros agentes imunes .....	30
8.5. Combinação de <i>checkpoint inhibitors</i> com vírus oncolíticos .....	31
8.6. Combinação de <i>checkpoint inhibitors</i> com RT e QT .....	31
8.7. Combinação de <i>checkpoint inhibitors</i> com terapêuticas dirigidas .....	32
8.8. Novos agentes de imunoterapia e a sua combinação com <i>checkpoint inhibitors</i> .....	33
9. Limitações na prática clínica .....	37
10. Conclusão.....	39
11. Bibliografia .....	41
12. Anexo 1 .....	45



# Lista de Figuras

Figura 1 - Interação célula T e célula tumoral. (19).....	16
Figura 2 - Interação célula T e célula apresentadora de antígeno (APC). (19) .....	17



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Ensaios clínicos que avaliam os checkpoint inhibitors como tratamento neoadjuvante, adjuvante e de manutenção no BC. (2,7,36).....	27
Tabela 2 - Ensaios clínicos que avaliam a aplicação de checkpoint inhibitors no NMIBC. (2) ..	28
Tabela 3 - Ensaios clínicos que avaliam a associação entre immune checkpoint inhibitors no BC. (2,36).....	29
Tabela 4 - Ensaios clínicos acerca da combinação de checkpoint inhibitors com outros agentes imunes no BC. (19,36).....	30
Tabela 5 - Ensaios clínicos que avaliam a associação de checkpoint inhibitors com vírus oncolíticos no BC. (36) .....	31
Tabela 6 - Ensaios clínicos acerca da associação de checkpoint inhibitors a RT e QT. (2,19,36,38) .....	32
Tabela 7 - Ensaios clínicos que avaliam a combinação de checkpoint inhibitors com terapia dirigida. (33,36) .....	33
Tabela 8 - Ensaios clínicos que avaliam novos agentes de imunoterapia e a sua combinação com checkpoint inhibitors no BC. (36,37) .....	35
Tabela 9 - Ensaios clínicos que conduziram à aprovação dos inibidores PD-L1 e PD-1 no cancro da bexiga localmente avançado e metastizado. ....	45



## Lista de Acrónimos

APC	Célula apresentadora de antígeno ( <i>antigen presenting cell</i> )
BC	Carcinoma da bexiga ( <i>bladder cancer</i> )
BCG	<i>Bacillus-Calmette Guerin</i>
Cis	Carcinoma <i>in situ</i>
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CR	Resposta completa ( <i>complete response</i> )
CTLA-4	Proteína associada ao linfócito T citotóxico 4 ( <i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i> )
DNA	Ácido desoxirribonucleico ( <i>deoxyribonucleic acid</i> )
DOR	Duração da resposta ( <i>duration of response</i> )
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GC	Gemcitabina e cisplatina
GCarbo	Gemcitabina e carboplatina
G-CSF	Fator estimulador das colónias de granulócitos ( <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> )
IC	Células imunes ( <i>immune cells</i> )
Ig	Imunoglobulina
imAEs	Efeitos adversos imunomediados ( <i>immunomediated adverse events</i> )
IFN-γ	Interferão gama
irRC	<i>Immune-related Response Criteria</i>
ITT	Intenção de tratar ( <i>intent-to-treat</i> )
LUTS	Sintomas associados ao trato urinário inferior ( <i>lower urinary tract symptoms</i> )
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NMIBC	Cancro urotelial não músculo-invasivo ( <i>non muscle-invasive bladder cancer</i> )
mBC	Cancro urotelial metastizado ( <i>metastatic bladder cancer</i> )
MCAVI	Metotrexato, carboplatina e vinblastina
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MIBC	Cancro urotelial músculo-invasivo ( <i>muscle-invasive bladder cancer</i> )
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro ( <i>messenger ribonucleic acid</i> )
MVAC	Metotrexato, vinblastina, doxorrubicina e cisplatina
NK	<i>Natural-killer</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORR	Taxa de resposta objetiva ( <i>objective response rate</i> )
OS	Sobrevida geral ( <i>overall survival</i> )
PD-1	Proteína de morte celular programada-1 ( <i>programmed cell death protein 1</i> )
PD-2	Proteína de morte celular programada-2 ( <i>programmed cell death protein 2</i> )
PD-L1	Ligando de morte celular programada-1 ( <i>programmed death-ligand 1</i> )
PD-L2	Ligando de morte celular programada-2 ( <i>programmed death-ligand 2</i> )
PFS	Sobrevida livre de progressão ( <i>progression-free survival</i> )
PGC	Paclitaxel mais gemcitabina e cisplatina
PR	Resposta parcial ( <i>partial response</i> )
PS	<i>Performance status</i>
QT	Quimioterapia
QRT	Quimiorradioterapia
RT	Radioterapia
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RTU-V	Resseção transuretral da bexiga
TCGA	<i>The Cancer Genoma Atlas</i>
TFG	Taxa de filtração glomerular
TNF	Fator de necrose tumoral ( <i>tumor necrosis factor</i> )
vs	<i>Versus</i>



# 1. Introdução

O carcinoma da bexiga, o cancro mais comum do sistema urinário, é o décimo cancro mais comum do mundo (1) e o sexto mais comum dos EUA. (2) Quer na Europa, quer nos EUA, o subtipo histológico mais prevalente é a neoplasia urotelial.

O carcinoma da bexiga (BC) é mais prevalente no sexo masculino. A maior incidência verifica-se entre os 65 e os 74 anos de idade. (3) O principal fator de risco é o tabagismo, seguido da exposição ocupacional a aminas aromáticas e hidrocarbonetos.

O estadiamento do BC é feito pela classificação TMN e consoante a invasão da *muscularis* própria, também é categorizado como cancro não músculo-invasivo (NMIBC) ou cancro músculo-invasivo (MIBC).

Relativamente ao prognóstico, quando considerados todos os estadios da doença, segundo a *American Cancer Society*, a taxa de sobrevivência a 5 anos situa-se nos 77%, nos 70% aos 10 anos e nos 65% aos 15 anos. (4)

Ao diagnóstico, cerca de 70 a 75% dos pacientes apresenta NMIBC, cujas taxas de resposta e de sobrevida são razoáveis. (5) As guidelines da *European Association of Urology* (EAU) indicam como tratamento de primeira linha a ressecção transuretral da bexiga (RTU-V), eventualmente seguida de tratamento adjuvante com quimioterapia (QT) intravesical ou imunoterapia intravesical com BCG (*bacillus Calmette-Guérin*) ou mesmo, cistectomia radical, dependendo do risco de recidiva e progressão segundo EORTC Bladder Cancer Risk Tables. (6)

Cerca de 25% dos casos de cancro da bexiga apresentam-se como MIBC ou cancro urotelial metastizado (mBC), no momento de diagnóstico. Dos MIBC estima-se que 15% tenham história anterior de doença não músculo-invasiva. (5)

No MIBC, o tratamento *standard* atual engloba QT baseada em cisplatina neoadjuvante, seguida de cistectomia radical ou em pacientes muito bem seleccionados, RTU-V acompanhada de quimiorradioterapia (QRT). (6) O risco de progressão de MIBC para mBC, apesar de tratamento adequado ronda os 50%. E mesmo, ao diagnóstico, já 5% dos pacientes tem doença metastática. (2)

Para pacientes com mBC, é recomendada QT baseada em cisplatina, com o esquema MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatina) ou o esquema GC (gemcitabina e cisplatina). No entanto, a toxicidade relacionada com a cisplatina impossibilita que todos os pacientes sejam candidatos a recebê-la. A presença de disfunção renal, *performance status* (PS) igual ou superior a 2, disfunção cardíaca, neuropatia ou perda auditiva definem a inelegibilidade para cisplatina. (7)

Tanto os pacientes inelegíveis para cisplatina, como os pacientes cuja doença progride após QT de primeira linha, têm um pior prognóstico. As opções de tratamento de segunda linha e subseqüentes são ainda limitadas e a QT de segunda linha demonstrou uma resposta insuficiente.

Neste sentido, surgiu a necessidade de pesquisa de terapêuticas alternativas. Embora a imunoterapia intravesical seja um pilar do tratamento do NMIBC, desde há décadas, o uso da

imunoterapia sistémica no cancro urotelial, através de *immune checkpoint inhibitors*, iniciou-se apenas recentemente. A imunoterapia sistémica, à semelhança da sua aplicação em outras doenças oncológicas, como melanoma, linfoma de Hodgkin, cancro do pulmão de não pequenas células, cancro da cabeça e do pescoço e carcinoma de células renais, tem despoletado resultados promissores no cancro urotelial da bexiga.

O próximo desafio passa agora por saber como administrar e como combinar os *immune checkpoint inhibitors* mais apropriadamente, por forma a obter melhores resultados de sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

## 2. Metodologia

Esta dissertação procura fazer uma revisão da literatura acerca da aplicação da imunoterapia sistêmica no carcinoma da bexiga localmente avançado e metastizado, inferindo sobre os *outcomes* obtidos e as suas recomendações.

Uma ampla revisão de literatura foi realizada, recorrendo principalmente à *PubMED*, *Medscape*, *Medline*, *ScienceDirect*, *DynaMed Plus* e *Access Medicine* e a publicações das revistas *The Journal of Urology* e *The Lancet*. Esta vasta pesquisa permitiu identificar os artigos mais relevantes publicados no âmbito da medicina e urologia, até dezembro de 2018. Uma pesquisa de atualização foi feita no momento da finalização da dissertação, em abril de 2019. Não se fez restrição da data de publicação dos artigos, mas estes foram selecionados tendo preferência pela sua atualidade e pertinência.

A pesquisa foi conduzida na língua inglesa, utilizando um protocolo de texto livre e incluiu principalmente os seguintes termos: “*systemic immunotherapy*”, “*bladder cancer*”, “*urothelial carcinoma*”, “*muscle-invasive*” e “*metastatic*”. Foi feita uma análise minuciosa das referências dos próprios artigos utilizados, de forma a garantir que outras publicações pertinentes fossem facilmente encontradas e eventualmente incluídas na dissertação.

Foram utilizados 38 artigos para referência nesta revisão.



### 3. Carcinoma da Bexiga

A etiologia do carcinoma da bexiga é multifatorial. O tabaco apresenta-se como principal fator de risco, estimando-se como causa de 50% dos casos de BC.

A exposição a aminas aromáticas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e hidrocarbonetos clorados nas indústrias de corantes químicos, tintas, metais, têxteis, borracha, e petróleo são o segundo grande fator de risco, correspondendo a 20-25% dos casos de BC. Também a exposição à radiação pélvica, através da radioterapia de feixe externo, da braquiterapia ou de uma combinação de ambas, para neoplasias ginecológicas ou prostáticas, são fatores de risco. (6)

Em países em desenvolvimento, a schistosomíase ou bilharziose está fortemente associada ao BC, podendo progredir para carcinoma epidermoide da bexiga. Entre outros potenciais fatores de risco destacam-se a infecção urinária crônica, a ingestão de água contendo arsênio, ciclofosfamida, pioglitazona, algaliação de longa duração. (8) A idade e a história familiar de cancro da bexiga estão também associadas a aumento do risco. Alguns polimorfismos genéticos parecem aumentar a suscetibilidade em indivíduos com exposição ocupacional de risco, tais como, polimorfismo na N-acetiltransferase 2 (NAT2) e na glutathione-S-transferase M1 (GSTM1). (5)

A apresentação clínica do cancro da bexiga varia consoante o estadio precoce ou mais avançado da doença. Em 80% dos casos, apresenta-se com hematúria macroscópica ou microscópica, indolor. (5)

Sintomas associados ao trato urinário inferior (LUTS), como aumento da frequência urinária, urgência e disúria, são menos frequentes e estão geralmente associados a Cis (carcinoma *in situ*), tumores de alto grau e/ou invasivos. Sintomas sugestivos de obstrução, como diminuição da força do jato, jato intermitente, esforço para a micção ou sensação de esvaziamento incompleto, podem surgir caso o tumor se desenvolva junto à uretra. Mais raramente, o cancro da bexiga apresenta-se com sintomas de infecção do trato urinário. (5)

A existência de doença localmente avançada ou metastizada deve ser suspeitada quando presentes dor pélvica, dor abdominal, dor no flanco ou dor óssea, sintomas relacionados com obstrução do trato urinário, anorexia, caquexia, palidez, edema dos membros inferiores ou sintomas respiratórios. Além disto, uma massa pélvica palpável, ao exame bimanual retal ou vaginal, é também indicativa de doença avançada.

Até ao momento, não há evidência de benefício através de um rastreio à população em geral, pelo que nenhum rastreio para a deteção precoce de cancro da bexiga está recomendado. (5)

O diagnóstico de cancro da bexiga deve ser sempre excluído, quer na presença de hematúria quer aquando da deteção de uma massa pélvica ao exame físico ou num exame de imagem. A abordagem diagnóstica inicial inclui citologia urinária, uretrocistoscopia e imagiologia do aparelho urinário. O diagnóstico definitivo é feito através da RTU-V, com exame histopatológico. (6)



## 4. Classificação do cancro da bexiga

Na América, na Europa e na Ásia, o tipo mais comum de cancro da bexiga é o carcinoma urotelial, correspondendo a 90% dos cancros da bexiga. O carcinoma urotelial, ou também conhecido como carcinoma de células de transição embora mais frequentemente se localize na bexiga, pode surgir em qualquer local do urotélio presente desde a pelve renal até à uretra proximal.

Entre os outros tipos de cancro da bexiga, encontram-se o carcinoma epidermoide e o adenocarcinoma, menos comuns nos países desenvolvidos. (8)

O estadiamento do cancro da bexiga é feito com base na classificação TNM, segundo o estadiamento da AJCC (*American Joint Committee on Cancer*).

O BC pode ser dividido em NMIBC ou MIBC, dependendo da invasão da *muscularis* própria. O NMIBC inclui os estadios Ta, Tis e T1. O estadio Ta designa o carcinoma papilar não invasivo, confinado à mucosa, e o estadio Tis refere-se ao Cis, plano e habitualmente difuso. O estadio T1 refere-se ao tumor que invade a lâmina própria, mas não o músculo, ou seja, não invade a *muscularis* própria.

O Cis é um cancro plano, de alto grau, não invasivo, que está confinado à superfície epitelial do trato urinário, não invadindo a lâmina própria. (8) Se nenhum tratamento for realizado, 54% dos Cis podem progredir para MIBC. (5)

A partir do estadio T2, o tumor invade a *muscularis* própria, designando-se por MIBC. (8) O estadio T3 indica extensão perivesical e o estadio T4 indica extensão extravesical, com invasão da próstata, vesículas seminais, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal. (6) O mBC refere-se à disseminação a outros órgãos à distância, designadamente pulmão, fígado, osso e cérebro.

Outra classificação pode ser atribuída ao cancro da bexiga, como neoplasia de baixo e alto grau. O cancro da bexiga de baixo grau tem tendência a recorrer, mas raramente invade a parede muscular e metastiza, ao contrário do cancro de alto grau, que além de recorrer frequentemente, tem o risco de progredir com invasão da parede muscular e metastizar. (8)

O cancro urotelial pode ainda ser dividido, de acordo com a sua morfologia, em dois subtipos, o subtipo papilar e o subtipo basal ou plano. (5)



## 5. Epidemiologia

O BC é o décimo cancro mais comum do mundo (1) e o sexto mais comum dos EUA. (2) Nos EUA, é a nona causa mais comum de morte por cancro. Em 2018, a *American Cancer Society* estima que foram diagnosticados 81 190 novos casos e 17 240 mortes por cancro da bexiga. (3)

A taxa de incidência e de mortalidade varia entre países por diferenças nos fatores de risco, nas técnicas de diagnóstico, assim como, na disponibilidade de tratamentos. (6)

Quanto à incidência, o BC é quatro vezes maior no sexo masculino do que no sexo feminino, e ainda, duas vezes superior em homens brancos em relação a homens negros. (2,3) De entre todas as doenças oncológicas, o cancro da bexiga situa-se na sexta posição, para o sexo masculino, enquanto para o sexo feminino ocupa a décima sétima posição. (1)

A incidência de BC aumenta com a idade. O maior número de novos casos diagnosticados verifica-se na faixa etária dos 65 aos 74 anos e a idade média de diagnóstico situa-se nos 72 anos. A deteção de casos antes dos 40 anos de idade é rara. (3)

Em Portugal, em 2018, segundo a OMS, a incidência de BC ocupou o quinto lugar entre as doenças oncológicas mais comuns na população masculina e o sétimo lugar para ambos os sexos, com 2 340 novos casos. A mortalidade por BC foi de 1 106 mortes, correspondendo ao nono lugar, relativamente à mortalidade por cancro, no ano de 2018. (9)

Em relação à apresentação da doença no momento de diagnóstico, 70 a 75% dos casos são NMIBC, 20% MIBC e 5% mBC. (5,6)

Segundo a *American Cancer Society*, a taxa de sobrevivência relativa a 5 anos está estimada como 98% para o estadio 0, 88% para o estadio I, 63% para o estadio II, 46% para o estadio III e 15% para o estadio IV da classificação TNM. (4)

O BC apresenta das taxas de recorrência mais elevadas, comparativamente a outros cancros. Metade dos pacientes com NMIBC tem recorrência da doença, entre os quais, 25% progride a MIBC. Da mesma forma, metade dos casos de MIBC recorre, apesar do tratamento adequado, com um risco de progressão a mBC de 50%.(2,6)



## 6. Tratamento para estadio localmente avançado e metastizado

O BC permanece como um cancro urológico importante com opções de tratamento limitadas, no que diz respeito à doença localmente avançada e metastizada. (10)

As recomendações da EAU para o tratamento de pacientes com doença cT2-T4aN0M0 são QT neoadjuvante baseada em cisplatina seguida de cistectomia radical e derivação urinária. Se não elegíveis a cistectomia, as opções de tratamento incluem QRT, RT ou RTU-V.

Deve também ser oferecida cistectomia radical como tratamento paliativo, nos casos de doença localmente avançada irressecável, e ainda, em casos sintomáticos.

A QT adjuvante, baseada em cisplatina, ainda permanece bastante controversa, sendo apenas considerada no estadio cT3-4 e/ou gânglios linfáticos positivos, após cistectomia, nos casos em que não foi realizada QT neoadjuvante.

Para pacientes com estadio cT2-T4bN1-3M0 ou T4bN0M0, o tratamento é feito com QT neoadjuvante seguido de cistectomia ou em alternativa com QRT concomitante. (6)

A QT sistêmica é a abordagem de tratamento inicial para pacientes com doença localizada irressecável ou metastizada. Embora as taxas iniciais de resposta sejam altas, a sobrevida ronda os 15 meses, com regimes combinados de citostáticos. Quando há recorrência, a sobrevida média sofre um decréscimo para os 5 a 7 meses. (11)

O tratamento de primeira linha inclui um esquema de QT combinada baseada em cisplatina. O esquema recomendado é o MVAC, no entanto muitos elegem o esquema GC dada a sua melhor tolerabilidade. Desta forma, várias opções são aceitáveis, segundo as recomendações da EAU, entre as quais, MVAC, MVAC de alta dose (com G-CSF, fator estimulador de colónias de granulócitos), GC ou PGC (paclitaxel mais GC). (6)

Dado que o BC ocorre em idades avançadas, as comorbilidades concomitantes, a disfunção renal e a menor PS impedem que 30 a 50% dos pacientes sejam elegíveis para QT contendo cisplatina. Além disto, não é tolerada por muitos pacientes dada a sua elevada toxicidade. (12) Nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade, mielossupressão, com anemia, trombocitopenia ou neutropenia, estomatite, náuseas e vômitos são os principais efeitos adversos associados. (13,14)

A definição sobre quais os pacientes poderiam ou não receber cisplatina foi concretizada num consenso entre oncologistas. Os pacientes inelegíveis para cisplatina apresentam pelo menos um dos seguintes critérios: ECOG ou OMS PS  $\leq$  2, TFG  $<$ 60mL/min, perda auditiva  $\geq$  grau 2, neuropatia  $\geq$  grau 2 ou classe III de insuficiência cardíaca da *New York Heart Association*. (12)

Quando não candidatos a esquemas com cisplatina, a carboplatina é uma alternativa. A combinação de GCarbo (gemcitabina e carboplatina) é tão efetiva quanto o esquema MCAVI (metotrexato, carboplatina e vinblastina) e apresenta menor toxicidade em relação ao mesmo.

Outras alternativas incluem esquemas não baseados em carboplatina, como paclitaxel ou docetaxel e gemcitabina, imunoterapia ou QT com único agente. (6,13,15)

A não resposta ao tratamento de primeira linha, limita as opções disponíveis dado que não estão completamente definidos os tratamentos de segunda linha e subsequentes.

Para pacientes que progrediram durante ou após um esquema de QT com cisplatina, a FDA aprovou, como tratamento de segunda linha, cinco agentes de imunoterapia inibidores de PD-L1 – atezolizumab, durvalumab e avelumab, ou de PD-1 – pembrolizumab e nivolumab.

A QT de segunda linha apresenta uma resposta limitada e pode ser considerada para quem não for candidato a imunoterapia ou para aqueles que progrediram durante ou após a imunoterapia. A vinflunina está aprovada na Europa, no entanto, não está aprovada nos EUA. Outros agentes considerados são paclitaxel, docetaxel, pemetrexed, gemcitabina, 5-fluouracilo, ifosfamida. (13,15,16)

Tendo como ponto de análise a sobrevida média, um paciente a receber QT com cisplatina tem uma sobrevida média de 12 a 15 meses, com um decréscimo para 8 a 9 meses quando realizada QT contendo carboplatina e para 6 a 8 meses se administrados taxanos ou vinflunina. (7)

Para pacientes que não respondem ao tratamento de primeira linha, a participação em ensaios clínicos com novos agentes é recomendada.

As terapias sistémicas para o MIBC mantiveram-se estagnadas por décadas, e só recentemente foram realizados progressos. O interesse desenvolvido acerca do perfil molecular do cancro permitiu o conhecimento da biologia destes tumores e também o crescimento de novas abordagens de tratamento, como a imunoterapia sistémica e as terapêuticas dirigidas. No entanto, ao contrário da imunoterapia, nenhuma das terapêuticas dirigidas obteve aprovação, até à data, para o mBC. (13)

## 7. Imunoterapia

A alta taxa de mutações no BC, a terceira mais alta entre todos os cancros, faz da imunoterapia uma opção terapêutica racional. As proteínas anormais produzidas resultam na produção de neoantígenos, que o sistema imune pode reconhecer como estranhos. (17)

Os *immune checkpoint inhibitors* são anticorpos monoclonais cuja ação passa por reativar células imunes suprimidas ou quiescentes, promovendo a resposta anti-tumoral.

Os pontos de verificação imune (*immune checkpoint*), CTLA-4 e PD-1/PD-L1, regulam negativamente a função de células T, mas atuam em diferentes estadios da reposta imune. A inibição destes pontos, através de *immune checkpoint inhibitors*, resulta numa ativação do sistema imune, com aumento das células T efetoras e das citocinas, a favor da resposta anti-tumoral. (2)

Desta forma, a imunoterapia é já uma terapia promissora em vários tipos de cancro, nomeadamente no BC.

### 7.1. Evolução desde o BCG intravesical à imunoterapia sistémica

Desde a década de 1970, com os estudos de Morales, a imunoterapia desempenha um importante papel no BC. Aprovada pela FDA desde 1990, a imunoterapia intravesical com BCG, o *Bacillus-Calmette Guerin*, uma estirpe viva atenuada de *Mycobacterium bovis*, continua a constituir a primeira linha de tratamento do NMIBC de alto risco, assim como, para o Cis. (18,19)

O BCG estimula uma reação imunológica, induzindo citocinas pró-inflamatórias e citotoxicidade direta anti-tumoral. (20)

O cancro da bexiga tem uma alta taxa de mutações somáticas, além de ser altamente antigénico. Por outro lado, o contacto direto, através da administração via intravesical, com possibilidade de usar mais altas concentrações ao limitar a exposição a nível sistémico e a monitorização da resposta ao tratamento através da uretróscopia, biópsia, células e biomarcadores na urina, faz da imunoterapia intravesical uma ótima estratégia. (19,20)

Pela aplicação do BCG intravesical, reconhece-se o BC como um tumor imunossensível, o que despoletou interesse em estratégias de tratamento imunomediadas. Ainda assim, a imunoterapia sistémica só começou a ser investigada e aplicada recentemente. A evolução do conhecimento acerca dos mecanismos celulares e a regulação da resposta anti-tumoral tem resultado na investigação de novas estratégias e de vários agentes de imunoterapia, com mecanismos de ação distintos. (21)

A imunoterapia sistémica mudou o paradigma do tratamento do BC, desde 2016, com a aprovação do atezolizumab.

Cinco *checkpoint inhibitors*, atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab e avelumab, estão aprovados pela FDA como segunda linha de tratamento do BC localmente avançado ou metastizado, para pacientes que progrediram após QT com cisplatina ou dentro

de 12 meses após QT contendo cisplatina neoadjuvante ou adjuvante. (11) Qualquer um destes agentes pode ser utilizado, embora apenas o pembrolizumab tenha recomendação de categoria 1 da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), com base no estudo de fase III, KEYNOTE-045, que mostrou superioridade relativamente à QT. (20)

Na Europa, apenas os anticorpos monoclonais, atezolizumab, pembrolizumab e nivolumab estão aprovados para o BC recidivante. (14)

O pembrolizumab e o atezolizumab estão, ainda, aprovados pela FDA, como primeira linha de tratamento do BC localmente avançado e metastizado em paciente inelegíveis a cisplatina, com base nos estudos KEYNOTE-052 e IMvigor210, respetivamente. As respostas e o perfil de tolerabilidade são semelhantes (Anexo 1, tabela 9). Segundo as guidelines da NCCN, ambos os agentes possuem uma categoria 2A de recomendação para estes pacientes. (20)

## 7.2. A resposta imune e o funcionamento da imunoterapia

O mecanismo de ação dos *immune checkpoint inhibitors* é bastante distinto do funcionamento do BCG e requer uma revisão da imunologia associada ao cancro, nomeadamente a resposta imune anti-tumoral e as vias de verificação imune envolvidas na ativação de células T.

Os antígenos relacionados com o tumor são processados e apresentados pelas APC (células apresentadoras de antígenos). Estas células recebem um sinal de ativação secundário, através quer de B7-1 (ou CD80) quer de B7-2 (ou CD86). Após ativação, as APC migram até ao tecido linfóide para estimular as células T, através da ligação do seu recetor de superfície CD28 com o B7 nas APC. Uma vez ativadas, as células T aumentam a expressão das proteínas da superfície, designadas de pontos de verificação imune, para ajudar a controlar a resposta imune. Quando interagem com os seus ligandos, os pontos de verificação imune modulam a ativação das células T, a produção de citocinas Th1 e a citotoxicidade mediada por células. (17,19)

As células APC podem, assim, induzir a produção de células efetoras, como as células citotóxicas CD8+ e as células NK, que migram para o microambiente tumoral, onde podem finalizar a resposta anti-tumoral. (17,19)

No microambiente tumoral, os recetores de células T reconhecem proteínas anormais expressas através do MHC-I das células tumorais, estimulando a libertação de granzimas e de perforina, que causam rutura da membrana das células tumorais e destruição celular, o que inicia um novo ciclo. (22)

No entanto, os tumores têm mecanismos próprios, em vários pontos deste processo, para conseguirem escapar à resposta anti-tumoral. Entre eles, encontram-se: (19)

1. A secreção parácrina de mediadores que culmina na supressão da ativação de células APC;

2. O processamento e apresentação de antígenos pode ser reduzido pelo próprio tumor, evitando a interação MHC com receptores de células T;
3. A manutenção de um microambiente imunossuprimido, através dos pontos de verificação imune na superfície de células imunes e células tumorais;
4. O recrutamento de populações de células imunomoduladoras, entre elas, células T reguladoras, macrófagos associados ao tumor, células supressoras derivadas da linhagem mieloide capazes de suprimir a resposta imune anti-tumoral.

Em relação aos pontos de verificação imune, *immune checkpoints*, referidos no ponto 3, dizem respeito às interações entre ligandos e receptores na superfície das células T, que resultam num sinal inibitório para as células T, permitindo ao tumor evadir a resposta imune. (22)

O PD-1 (proteína de morte celular programada-1) é expresso nas células T ativadas, células T reguladoras, células B, monócitos, células NK e células dendríticas. O PD-1 interage com o PD-L1 (ligando de morte celular programada-1) e PD-L2 (ligando de morte celular programada-2).

O PD-L1 está presente nas células imunes e também nas células tumorais, como uma forma de o tumor evadir a resposta imune, ao evitar a ativação das células T. (2) O PD-L2 é expresso numa população celular mais limitada, macrófagos e células dendríticas, e está menos estudado. (17,23)

Quer o PD-1, quer o PD-L1 são altamente expressos em vários tipos de tumor, incluindo o BC e são provavelmente a via dominante na evasão da resposta imune. (17) O aumento da expressão de PD-L1 está associado com o maior grau ou estadio do tumor, mas também pode aumentar em resposta ao tratamento, quer QT quer imunoterapia. (2,19)

A ligação de PD-1 com PD-L1 inibe a proliferação de células T, a produção de citocinas Th1 e a atividade citotóxica. Os anticorpos monoclonais contra PD-1 ou PD-L1 sustentam a ativação das células T, reativam aquelas que se tornaram disfuncionais e diminuem a imunossupressão produzidas pelas células T reguladoras (figura 1). (19)

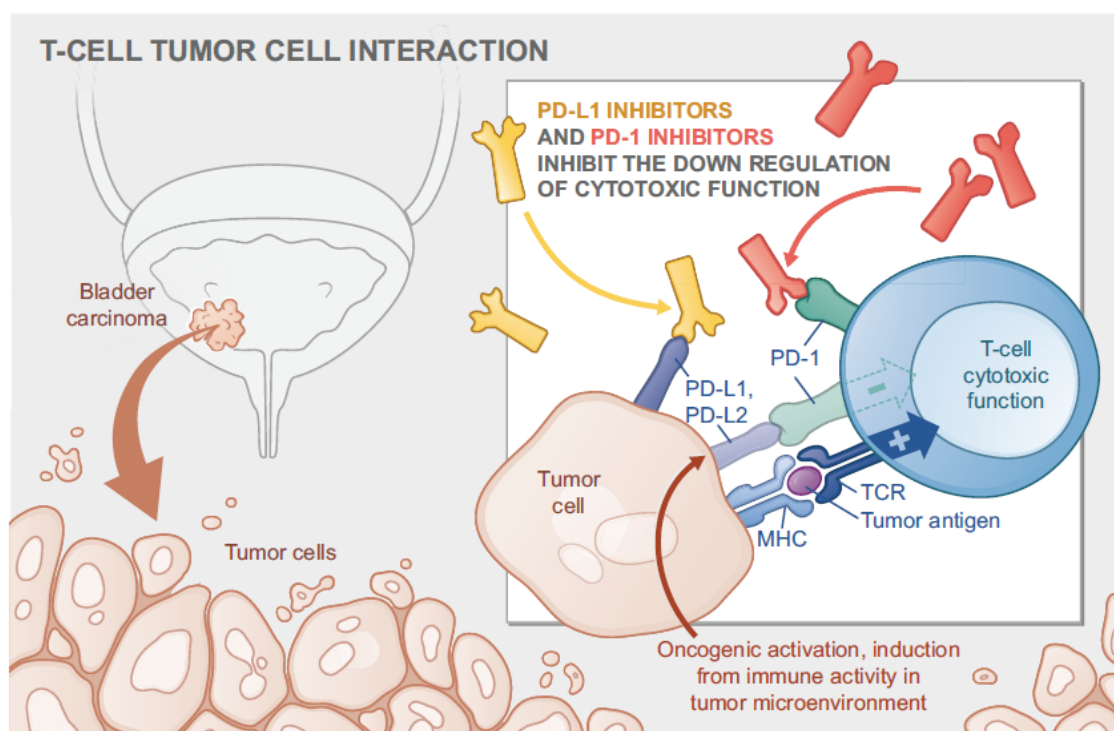


Figura 1 - Interação célula T e célula tumoral. (19)

O recetor CTLA-4, ao contrário do PD-1, é expresso apenas nas células T reguladoras e é similar ao recetor co-estimulador CD28, competindo assim, para a interação com B7-1 e B7-2 nas APC. As células T quando ativadas expressam CTLA-4, um ponto de verificação, para prevenir a proliferação de células T excessiva. A interação do CTLA-4 com B7-1 e B7-2 inibe a ativação das células T citotóxicas, maioritariamente no momento inicial da sua ativação nos gânglios linfáticos, podendo, em última instância, inibir a interação da célula T e APC. (2,7,22)

Os anticorpos monoclonais contra CTLA-4 bloqueiam a interação de CTLA-4 com os ligandos B7 conduzindo à ativação das células T (figura 2). (19)

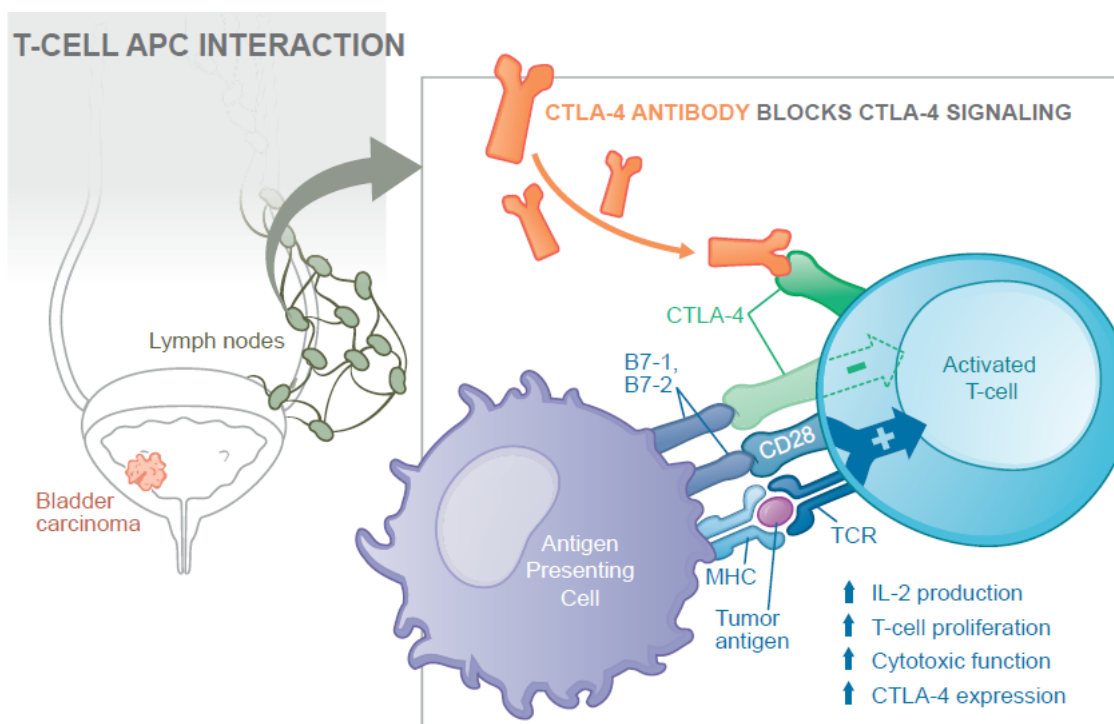


Figura 2 - Interação célula T e célula apresentadora de antígeno (APC). (19)

Enquanto a ativação de CTLA-4 diminui a ativação das células T numa fase mais inicial, ao nível do tecido linfóide, a atividade de PD-1 calcula-se mais restrita ao microambiente tumoral, diminuindo a resposta imune após as células T já estarem ativadas, o que também restringe a destruição tumoral mediada por células T. (17,19)

A etapa final das diferentes vias é comum. Com o bloqueio da ativação das células T, impedindo que os recetores de células T reconheçam como anormais as proteínas MHC-I, não há libertação de granzimas e de perforinas e consequentemente, não há destruição celular. (22)

### 7.3. Immune checkpoint inhibitors

#### 7.3.1 Inibidores PD-L1

Os anticorpos anti-PD-L1, atezolizumab, durvalumab e avelumab, bloqueiam o ligando PD-L1 nas células tumorais e células imunes infiltradas no tumor, de modo a que não consigam interagir com o recetor na célula T e, desta maneira, as células T permaneçam ativadas. (2)

a. Atezolizumab

O atezolizumab é um anticorpo monoclonal imunoglobulina G1 (IgG1) humanizado direcionado contra o PD-L1, que inibe as interações com os recetores PD-1 e B7-1, permitindo a reativação da resposta anti-tumoral. (24) O atezolizumab foi criado com uma modificação do domínio Fc para eliminar a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo, de forma a prevenir uma potencial toxicidade da lise das células imunes que expressam PD-L1. (11)

Em Maio de 2016, foi o primeiro anticorpo anti-PD-L1, aprovado pela FDA, para o tratamento do BC localmente avançado ou metastizado em progressão durante ou após o tratamento com QT baseada em platina ou dentro de 12 meses de QT contendo platina neoadjuvante ou adjuvante. (11,21)

Posteriormente, em Abril de 2017, é aprovado como tratamento de primeira linha para pacientes não elegíveis a cisplatina. (11) A FDA *Alert*, em Junho de 2018, notificou que o atezolizumab está indicado para o tratamento de pacientes com BC localmente avançado ou metastizado não elegíveis a cisplatina com expressão de PD-L1 em células imunes (IC)  $\geq 5\%$  da área tumoral ou para pacientes inelegíveis a QT com platina, independentemente do nível de PD-L1 expresso. (20)

A aprovação acelerada pela FDA foi baseada no estudo IMvigor210. O IMvigor210 coorte 1 avaliou o atezolizumab como tratamento de primeira linha para pacientes inelegíveis a cisplatina. A ORR (RECIST 1.1), o objetivo principal do estudo, foi 23% e 9% obtiveram resposta completa. Os pacientes foram divididos consoante a expressão de PD-L1 nas células imunes em IC0 (expressão em  $< 1\%$  das IC), IC1 (1-5% das IC) e IC2/3 ( $\geq 5\%$  das IC). Respostas foram obtidas em todos os subgrupos clínicos (ORR 28%, 24%, 21% para IC2/3, IC1/2/3 e IC0, respetivamente). Embora a DOR não tenha sido alcançada, a PFS foi 2,7 meses (Anexo 1, tabela 9). A OS foi 15,9 meses, favorável comparativamente a GCarbo (9,3 meses) e a cisplatina em pacientes elegíveis (15,2-15,8 meses).

O atezolizumab apresentou baixa incidência de toxicidade significativa, com efeitos adversos imunomediados (imAEs) em 12% dos pacientes, apesar das comorbilidades da população em estudo (Anexo 1, tabela 9). De notar que as respostas podem ser tardias e o benefício clínico duradouro foi visto na ausência de resposta segundo RECIST. (24)

O IMvigor210 coorte 2 mostrou atividade duradoura e boa tolerabilidade com atezolizumab em pacientes que progrediram após QT com platina. A ORR foi avaliada pelos critérios RECIST 1.1 e pelos critérios *immune-modified* RECIST, dependentes do investigador. A maior expressão de PD-L1 foi associada a maior ORR e OS (Anexo 1, tabela 9). A DOR média não foi alcançada, no entanto, após 11,7 meses de seguimento 84% (38 em 45 pacientes) continuavam responsivos. (25)

O estudo de fase III, IMvigor211, randomizou 931 pacientes para comparar atezolizumab (n=467) com QT (n=464) em pacientes com BC localmente avançado ou metastizado que progrediram após QT com platina.

O objetivo de melhoria da OS, na população IC2/3, não foi significativamente diferente entre atezolizumab e QT (11,1 vs 10,6 meses; HR 0,87; p=0,41). A ORR também foi similar em ambos, 23% para atezolizumab e 22% para QT. Inesperadamente, a maior expressão de PD-L1 resultou em melhores resultados quer para atezolizumab quer para QT, negando o efeito preditivo expectável pelos estudos anteriores e pelo KEYNOTE-045. Diferenças na avaliação da expressão de PD-L1 poderão, pelo menos, em parte, explicar esta discrepância. Além disto, o atezolizumab foi associado a maior DOR (15,9 vs 8,3 meses para QT) e a menos efeitos adversos grau 3-4 em comparação com QT (20% vs 43%) (Anexo 1, tabela 9). (26)

Um estudo confirmatório de fase III, IMvigor130, está a ser conduzido, ainda sem resultados publicados.

Além do BC, o atezolizumab está aprovado para o cancro do pulmão de não pequenas células metastizado. (11)

#### b. Durvalumab

O durvalumab é um anticorpo monoclonal humano IgG1K altamente seletivo contra o PD-L1. Em Maio de 2017, recebeu a aprovação acelerada da FDA, para o tratamento do BC localmente avançado ou metastizado com progressão durante ou após o tratamento com QT baseada em platina ou dentro de 12 meses de QT contendo platina neoadjuvante ou adjuvante. (11,20)

O durvalumab mostrou segurança e eficácia preliminar no ensaio Study1108. Resultados superiores foram verificados em pacientes com expressão de PD-L1 positiva (isto é, expressão de PD-L1 nas células tumorais ou células imunes  $\geq 25\%$ ), no entanto, foram obtidas respostas mesmo com baixa expressão. A ORR foi 17,8% na população total, 27,6% para o grupo PD-L1 positivo e 5,1% para PD-L1 negativo (Anexo 1, tabela 9). A OS foi 18,2 meses. Efeitos adversos relacionados com o tratamento foram observados em 64% dos pacientes e em 20,5% foram observados imAEs.

Após obtenção de aprovação acelerada, o estudo de fase III a decorrer, DANUBE, compara o uso de durvalumab com ou sem tremelimumab (anti-CTLA4) com a QT *standard* (GC ou GCarbo). (22)

Atualmente, este agente não está aprovado para nenhuma outra neoplasia. (11)

#### c. Avelumab

O avelumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano direcionado contra o PD-L1. Difere, em relação aos outros inibidores de PD-L1, pelo seu potencial em induzir citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo. O avelumab mostrou atividade *in vitro* para induzir lise das células tumorais, mas não das células imunes. (11) Ainda assim, nos pacientes tratados com avelumab esta atividade não foi determinada. (27)

Em Maio de 2017, é aprovado pela FDA para o tratamento do BC localmente avançado ou metastizado com progressão durante ou após o tratamento com QT baseada em platina ou dentro de 12 meses de QT contendo platina neoadjuvante ou adjuvante. (11)

O ensaio de fase I, JAVELIN Solid Tumor, demonstrou segurança, resposta e estabilização da doença com o uso de avelumab, o que conduziu à aprovação acelerada pela FDA. A ORR foi avaliada pelos critérios RECIST 1.1 e ainda, *immune-modified* RECIST e irRC (*immune-related Response Criteria*). As respostas foram duradouras, a proporção de respostas observadas aos 6 meses foi 96%. A taxa de controlo da doença, isto é, a proporção de pacientes com resposta completa, parcial ou doença estável foi 40%, incluindo 23% dos pacientes com doença estável. A expressão de PD-L1 positiva ( $\geq 5\%$  das células tumorais) foi associada a respostas superiores pouco significativas (Anexo 1, tabela 9).

Efeitos adversos relacionados com o tratamento, grau 3-4, foram registados em 8% e imAEs em 14% dos pacientes. (27)

Pela atividade anti-tumoral demonstrada, o avelumab está a ser investigado no estudo de fase III, JAVELIN Bladder 100, como terapêutica de manutenção para pacientes com BC localmente avançado ou metastizado que não progrediram após QT com platina. (11)

O avelumab está ainda aprovado para o carcinoma de células Merkel metastizado. (11)

### 7.3.2 Inibidores PD-1

O nivolumab e o pembrolizumab são anticorpos monoclonais direcionados diretamente contra o recetor de PD-1 das células T, evitando a sua interação com células tumorais ou outras células imunes infiltradas no tumor. (2)

#### a. Pembrolizumab

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 direcionado contra o recetor PD-1. Ao contrário dos restantes *checkpoint inhibitors*, obteve aprovação regular pela FDA, em Maio de 2018, para o tratamento do BC localmente avançado ou metastizado com progressão durante ou após o tratamento com QT baseada em platina ou dentro de 12 meses após QT contendo platina neoadjuvante ou adjuvante. Também está aprovado como agente de primeira linha para pacientes não candidatos a cisplatina, no BC localmente avançado ou metastizado. A FDA *Alert*, em Junho de 2018, designou o pembrolizumab para o tratamento de pacientes com BC localmente avançado ou metastizado ineligíveis a cisplatina e com expressão de PD-L1 segundo *Combined Positive Score* (CPS)  $\geq 10$ , ou para pacientes não elegíveis a nenhum esquema de QT com platina independentemente da expressão de PD-L1. (20)

O estudo KEYNOTE-012 demonstrou uma atividade anti-tumoral e um perfil de segurança aceitável para o pembrolizumab, consistente com o seu uso em outros tumores. A ORR foi 26% ( $p=0,0147$ ), incluindo resposta completa ou parcial. Dois dos pacientes mantiveram resposta completa 2 anos após o término do tratamento, o que demonstra a possibilidade de

um controlo da doença duradouro em pacientes com BC avançado. Uma redução da carga tumoral verificou-se em 64% e em 8 pacientes a redução foi superior a 30%.

Uma análise posterior foi conduzida para avaliar a expressão de PD-L1 com a resposta clínica. Considerar a expressão de PD-L1 nas células imunes, além das células tumorais, ajudou a diferenciar os pacientes responsivos ao tratamento, com uma ORR de 24% nos pacientes PD-L1 positivo e 0% em PD-L1 negativo (vs 14% e 27% quando considerada apenas a expressão de PD-L1 nas células tumorais positiva e negativa, respetivamente). (28)

O estudo KEYNOTE-045 comparou o uso de pembrolizumab (n=270) com QT (n=272), paclitaxel, docetaxel ou vinflunina, em pacientes que progrediram após QT com platina. Os seus resultados conduziram à aprovação do pembrolizumab pela FDA. A OS foi superior nos pacientes tratados com pembrolizumab (10,3 vs 7,4 meses; HR 0,73; p=0,002) e também nos pacientes com expressão de PD-L1 positiva (CPS $\geq$ 10%) (8,0 vs 5,2 meses; HR 0,57; p=0,005). Em relação à ORR, foi significativamente superior para o pembrolizumab (21,1% vs 11,4%; p=0,001), no entanto, a PFS não foi estatisticamente diferente (2,1 vs 3,3 meses; HR 0,98; p=0,42). Paralelamente, menos efeitos adversos foram verificados a favor do pembrolizumab (Anexo 1, tabela 9). (29)

KEYNOTE-052 avaliou a segurança do pembrolizumab como tratamento de primeira linha para pacientes com doença localmente avançada ou metastizada inelegíveis a cisplatina. Embora o seguimento tenha sido de apenas 5 meses, as respostas ao pembrolizumab parecem ser duradouras e associadas a melhoria significativa da tolerabilidade relativamente à cisplatina. Cerca de 24% dos pacientes alcançaram uma resposta completa ou parcial e 23% tinham doença estável. Uma resposta superior foi verificada nos pacientes com expressão de PD-L1 $\geq$ 10% (39% na população PD-L1 $\geq$ 10% e 24% na população geral) (Anexo 1, tabela 9). O pembrolizumab como abordagem de primeira linha está, ainda, a ser avaliado no estudo de fase III, KEYNOTE-361. (30)

Além do BC, o pembrolizumab está também aprovado no tratamento do melanoma avançado, cancro do pulmão de não pequenas, carcinoma da cabeça e do pescoço e linfoma de Hodgkin. (11)

#### b. Nivolumab

O nivolumab é um anticorpo monoclonal humano IgG4 direcionado contra o PD-1, que recebeu aprovação acelerada pela FDA, em Fevereiro de 2017, para o tratamento do BC localmente avançado ou metastizado com progressão durante ou após o tratamento com QT baseada em platina ou dentro de 12 meses de QT contendo platina neoadjuvante ou adjuvante. (11)

O estudo CHECKMATE-032 demonstrou uma evidência preliminar sobre a segurança e eficácia do nivolumab como segunda linha após QT com cisplatina. Este ensaio explorou diferentes doses de nivolumab com ipilimumab e nivolumab em monoterapia. A monoterapia com nivolumab revelou uma resposta anti-tumoral duradoura, além de sobrevida e segurança

aceitável. A ORR não dependeu da expressão de PD-L1 (24,4% na população total, 24% em PD-L1 positivo e 26% em PD-L1 negativo), enquanto a OS foi superior nos pacientes com expressão de PD-L1 (16,2 vs 9,9 meses para PD-L1 positivo e negativo, respetivamente) (Anexo 1, tabela 9). (31)

O estudo CHECKMATE-275 avaliou o nivolumab em pacientes com progressão ou recorrência do BC após QT com platina. A ORR foi 19,6% e as respostas em todos os pacientes tratados e subgrupos de expressão de PD-L1 foram favoráveis (superiores a 10%) relativamente à monoterapia com QT (Anexo 1, tabela 9). A OS foi 8,7 meses e 11,3 meses quando expressão PD-L1 $\geq$ 1%. (32)

O ensaio de fase III, CHECKMATE-274, a decorrer, compara o nivolumab adjuvante em relação ao placebo no MIBC de alto risco. (2)

O nivolumab também está aprovado para o tratamento do melanoma, do linfoma de Hodgkin, do cancro do pulmão de não pequenas células, do cancro da cabeça e do pescoço e do cancro de células renais. (11)

### 7.3.3 Anticorpos anti-CTLA-4

Os anticorpos monoclonais, ipilimumab e tremelimumab, ligam-se e impedem a atividade de CTLA-4. Esta ligação é permissiva à interação de B7-1 e B7-2 com o recetor CD28 nas superfícies das células T, o que resulta na ativação das células T e sua interação com APCs, potenciando a resposta anti-tumoral. (17)

#### a. Ipilimumab

O ipilimumab é um anticorpo monoclonal humano IgG1 direcionado contra o CTLA-4, aprovado, pela FDA, no tratamento do melanoma. (21)

O ipilimumab começou por ser avaliado como terapêutica neoadjuvante, em 12 pacientes com BC ressecável. (10,33) Um ensaio de fase II, referido mais à frente neste trabalho, na tabela 6, investigou a combinação de ipilimumab e GC como tratamento de primeira linha no mBC, em 36 pacientes. O estudo não correspondeu aos objetivos esperados, não melhorando a OS significativamente. Após uso de ipilimumab houve uma expansão dos linfócitos CD4, associada a melhoria da OS. Entre os resultados registados, a ORR foi 69%, a OS 13,9 meses e a PFS 7,9 meses. A toxicidade foi consistente com os efeitos de ambos os fármacos, com predomínio de efeitos hematológicos e imAEs de 11%, não se reconhecendo um efeito sinérgico. (34)

O CHEKMATE-032, referido anteriormente, para além de avaliar o nivolumab em monoterapia, explora diferentes doses de ipilimumab com nivolumab em pacientes que progrediram após QT. Os resultados desta combinação ainda não foram publicados. Outro ensaio de fase III, CHECKMATE-901, avalia a associação ipilimumab e nivolumab

comparativamente à QT como primeira linha de tratamento no cancro urotelial irressecável. (33)

b. Tremelimumab

O tremelimumab é um anticorpo monoclonal humano IgG2 direcionado contra o CTLA-4. A combinação de durvalumab e tremelimumab está a ser avaliada no ensaio Tremelimumab Basket, de fase II, em pacientes com BC e outras neoplasias avançadas, inelegíveis ou que recusam o tratamento de primeira linha. Os pacientes recebem tremelimumab seguido de monoterapia com durvalumab ou a combinação de durvalumab com tremelimumab. O ensaio DANUBE também avalia a combinação de durvalumab com ou sem tremelimumab em comparação com a QT. (2)

## 7.4. Efeitos adversos imunomediados

A imunoterapia, pelo seu mecanismo de ação, está relacionada com um espectro particular de efeitos adversos, nomeados efeitos adversos imunomediados (imAEs). (2)

A taxa de imAEs associada à terapia com anticorpos anti-PD-1/anti-PD-L1 são, de uma forma geral, mais baixas em comparação com anticorpos anti-CTLA-4. Esta diferença deve-se ao facto do CTLA-4 ser altamente expresso em células T, abundantes em vários tecidos incluindo pele, trato gastrointestinal e fígado, enquanto a expressão de PD-L1 é limitada ao tumor e zonas de inflamação ativa. (17) A taxa de imAEs é maior quando associados inibidores PD-1/PD-L1 com inibidores CTLA-4, comparativamente a qualquer uma das terapias isoladas. (2)

Estima-se que os imAEs sejam decorrentes da ativação imunológica e podem ocorrer com atraso em relação ao início da imunoterapia ou mesmo após ser finalizada. Qualquer órgão pode ser acometido e os efeitos mais comuns são *rash*, prurido, diarreia, colite, endocrinopatias, hepatite, pancreatite, pneumonite. A diarreia, colite, hipofisite e prurido são mais comuns com o uso de anti-CTLA-4, em contrapartida, disfunção tiroideia, artralgias, mialgias, vitiligo e *rash* são mais comuns com anti-PD-1/anti-PD-L1. (2,17)

O diagnóstico pode ser desafiador, já que a sintomatologia associada é inespecífica. A abordagem aos imAEs envolve corticoterapia (tópica, oral ou intravenosa), e em mais raras situações, micofenolato de mofetil ou infliximab. Endocrinopatias, como hipotireoidismo e hipofisite podem ser irreversíveis, com necessidade de terapia de substituição hormonal.

Para alguns imAEs, principalmente grau 1 e 2, os pacientes continuam a receber o tratamento com *immune checkpoint inhibitors*, enquanto que nos imAEs mais graves, grau 3 e 4, é necessário interromper o tratamento e ponderar a sua reintrodução após resolução do efeito adverso, consoante o risco-benefício. Os imAEs severos podem requerer interrupção

permanente da imunoterapia e hospitalização imediata. Pneumonite, hepatite e colite são os imAEs que necessitam maior atenção, dado que poderão ser fatais. (2)

A maioria dos imAEs são tratáveis ou reversíveis com o tratamento precoce apropriado. Um diagnóstico e abordagem atempada previnem consequências ameaçadoras da vida e permitem que os pacientes continuem a beneficiar da imunoterapia. Assim, os pacientes devem ser seguidos regularmente, durante o tratamento e até um ano após término, assim como, ser informados acerca dos imAEs, para reconhecerem sintomas que necessitam avaliação. (2,17)

## 7.5. Biomarcadores

A expressão de PD-L1, a carga mutacional do tumor, o subtipo morfológico, a expressão genética, a microbiota e a PS têm sido investigados como biomarcadores preditores da resposta à imunoterapia. (33)

### a. Expressão de PD-L1

Os resultados entre a expressão de PD-L1 e a taxa de resposta têm sido inconsistentes. A resposta aos inibidores de PD-L1/PD-1 tem sido verificada em todos os pacientes, mesmo naqueles com baixa ou ausente expressão de PD-L1. (33) A avaliação da expressão de PD-L1 tem apresentado variabilidade nas técnicas usadas, limiares de positividade e tipo de células (tumorais e/ou imunes) consideradas, para além de diferenças na exposição pré-tratamento. Uma uniformização da interpretação da expressão de PD-L1 deve ser alcançada. (2,20,33)

Hussain et al reporta que a expressão de PD-L1 parece ter um papel prognóstico em vez de preditivo de resposta, embora tal permaneça inconclusivo. (14)

Atualmente, qualquer um dos cinco anticorpos monoclonais aprovados não requer o doseamento da expressão de PD-L1 para a seleção de pacientes. Ainda assim, de acordo com Siefker-Radtke et al, dois testes de ensaios para avaliar a expressão de PD-L1 estão aprovados pela FDA — VENTANA SP142 e VENTANA SP263 — para aplicação com atezolizumab ou durvalumab, embora não sejam rotineiramente usados para decisões terapêuticas. (2)

### b. Carga mutacional do tumor

O aumento da carga mutacional do tumor aumenta a formação de neoantígenos. O sistema imune consegue reconhecer estes neoantígenos e um maior número de neoantígenos está associado a uma melhor resposta à imunoterapia. Dado que não são passíveis de medição, os neoantígenos são estimados pela taxa de mutações no tecido tumoral através da sequenciação de nova geração. (2) A carga mutacional do tumor mostrou estar correlacionada positivamente com a taxa de resposta ao atezolizumab (IMvigor210, coorte 2), avelumab (JAVELIN) e nivolumab (CHECKMATE-275). (2,20)

c. Subtipo morfológico

Com base na sequência de mRNA, *The Cancer Genoma Atlas* (TCGA) identificou 4 *clusters* de subtipos de mRNA (I-IV) e de acordo com a sua morfologia, define-se I e II como subtipo luminal e III e IV como basal. Os ensaios, IMvigor210 e CHECKMATE-275, avaliaram o potencial do subtipo morfológico do BC, como preditor de resposta. No IMvigor210 (coorte 2), uma maior proporção de respostas foi verificada no subtipo luminal, enquanto no CHECKMATE-275, foi verificada no subtipo basal. Além do mais, em todos os subtipos foram obtidas respostas, o que indica necessidade de investigação adicional para determinar qual o subtipo morfológico associado a melhor *outcome* clínico. (18,33)

d. Expressão de IFN- $\gamma$  (interferão gama) e quimiocinas

O IFN- $\gamma$  é uma citocina produzida por células T ativadas que induz a expressão de PD-L1 nas células tumorais. A expressão de IFN- $\gamma$  é indicativa de um meio inflamatório, associado a melhor resposta à imunoterapia. Pacientes com expressão de IFN- $\gamma$  alcançaram melhores resultados com atezolizumab, nivolumab, durvalumab e pembrolizumab (IMvigor210, CHECKMATE-275, Study1108 e KEYNOTE-052, respetivamente). (2) Para além da expressão de IFN- $\gamma$ , também a expressão de quimiocinas aumentou a resposta ao nivolumab. (33)

e. Microbiota intestinal

Uma potencial associação entre a microbiota intestinal e a resposta à imunoterapia foi reportada e estudos futuros poderão ajudar a clarificar esta relação. A presença de certas bactérias na microbiota (*Bifidobacterium* e *Akkermansia muciniphila*) parece proteger e estimular o sistema imune, ao passo que a sua ausência pode resultar numa resposta inefetiva. (20)

f. PS e metástases nodais

O estudo IMvigor210 mostrou a ECOG PS e a presença de metástases nodais como fatores prognósticos para a resposta ao atezolizumab. A presença de metástases nodais foi associada a maior taxa de resposta, relativamente a metástases viscerais (18% vs 1%). (25) No Study1108, também se verificou uma maior ORR (50,0% vs 15,3%). (22) Estes resultados são suportados pelo KEYNOTE-012, cuja ORR ao pembrolizumab foi 24% para a população total, e 40% para os pacientes com metástases nodais apenas. (18)



## 8. Perspetivas futuras

A imunoterapia está atualmente a ser estudada como monoterapia de primeira linha no mBC, como terapia neoadjuvante e adjuvante, e também em estadios mais precoces, NMIBC e MIBC não metastizado. Além disto, tem sido investigada a combinação dos *immune checkpoint inhibitors* com outras terapêuticas, entre elas, terapêuticas dirigidas, vírus oncolíticos, vacinas, QT, RT e outros agentes imunes, com o objetivo de aumentar a percentagem de pacientes a beneficiar da imunoterapia. (2,21,35)

A combinação com outras terapêuticas pode ser a chave para superar as vias de escape do tumor à resposta imune e uma vez que, não há abordagem definida para pacientes que progridem após imunoterapia, o desenvolvimento de combinações mais eficazes são cruciais para a melhoria dos *outcomes* da imunoterapia no BC. (20,36)

Simultaneamente, outros novos agentes de imunoterapia e anticorpos monoclonais têm exibido atividade no BC. A investigação adicional permitirá compreender o papel destas moléculas nos mecanismos de evasão tumoral no cancro da bexiga e desenvolver abordagens adequadas. (37)

### 8.1. Imunoterapia como tratamento neoadjuvante, adjuvante e de manutenção após QT

A imunoterapia tem sido avaliada como tratamento neoadjuvante, quer em monoterapia, quer em combinação com QT, e também como tratamento adjuvante. Ademais, dois ensaios clínicos investigam o tratamento de manutenção com *checkpoint inhibitors* após QT. Os ensaios clínicos encontram-se listados na tabela seguinte (tabela 1). (2,36)

Tabela 1 - Ensaios clínicos que avaliam os *checkpoint inhibitors* como tratamento neoadjuvante, adjuvante e de manutenção no BC. (2,7,36)

ENSAIO CLÍNICO	Fase do ensaio	Número/Nome do ensaio	Data prevista de conclusão
<b>Tratamento Neoadjuvante</b>			
Atezolizumab neoadjuvante em monoterapia no cancro da bexiga	II	NCT02662309/ ABACUS	03/2019
Atezolizumab neoadjuvante no cancro urotelial não metastizado	II	NCT02451423	12/2019
Durvalumab com tremelimumab neoadjuvante no cancro músculo-invasivo em pacientes inelegíveis a cisplatina	II	NCT03234153	03/2027
Pembrolizumab neoadjuvante em monoterapia para cancro músculo-invasivo anterior à cistectomia	II	NCT02736266	06/2019
Pembrolizumab neoadjuvante com gemcitabina/cisplatina vs pembrolizumab com gemcitabina no cancro músculo-invasivo em pacientes elegíveis e inelegíveis a cisplatina	Ib/II	NCT02365766	03/2018
Monoterapia neoadjuvante com pembrolizumab no cancro músculo-invasivo para elucidar acerca dos seus mecanismos de ação <i>in vivo</i>	II	NCT03212651/ PANDORE	05/2019
Pembrolizumab neoadjuvante com gemcitabina/cisplatina no cancro músculo-invasivo anterior à cistectomia	II	NCT02690558	05/2024

ENSAIO CLÍNICO	Fase do ensaio	Número/Nome do ensaio	Data prevista de conclusão
<b>Tratamento Neoadjuvante</b>			
Nivolumab neoadjuvante com urelumab (anti-CD137) vs nivolumab em monoterapia no cancro músculo-invasivo em pacientes inelegíveis a cisplatina	II	NCT02845323	01/2019
<b>Tratamento Adjuvante</b>			
Atezolizumab em monoterapia adjuvante vs observação em pacientes com cancro músculo-invasivo de alto risco após resseção	III	NCT02450331/IMvigor010	04/2022
Pembrolizumab adjuvante vs observação no cancro urotelial localmente avançado	III	NCT03244384/AMBASSADOR	02/2019
Nivolumab em monoterapia adjuvante vs placebo no cancro músculo-invasivo após resseção	III	NCT02632409/CHECKMATE-274	05/2020
Nivolumab adjuvante após QRT no cancro músculo-invasivo	II	NCT03171025/NEXT	06/2024
<b>Tratamento de Manutenção após QT</b>			
Tratamento de manutenção com avelumab vs tratamento de suporte em pacientes com cancro localmente avançado ou metastizado que não progrediu com QT com platina	III	NCT02603432/JAVELIN Bladder 100	07/2020
Pembrolizumab vs placebo como tratamento de manutenção após QT no cancro urotelial metastizado	II	NCT02500121	11/2019

## 8.2. Uso de *checkpoint inhibitors* no NMIBC

Alguns ensaios clínicos de fase I/II descritos na tabela 2 avaliam o papel do atezolizumab, pembrolizumab e durvalumab, em combinação com BCG intravesical ou em monoterapia, no NMIBC de alto risco, não responsivo ao BCG. (2) Se os resultados forem encorajadores, a imunoterapia pode ser uma opção de tratamento alternativa à cistectomia radical para estadios mais precoces da doença e até alterar o presente tratamento de primeira linha. (20)

Tabela 2 - Ensaios clínicos que avaliam a aplicação de *checkpoint inhibitors* no NMIBC. (2)

ENSAIO CLÍNICO	Fase do ensaio	Número/Nome do ensaio	Data prevista de conclusão
Atezolizumab sistémico com BCG intravesical vs atezolizumab apenas no cancro não músculo-invasivo de alto risco	Ib/II	NCT02792192	07/2018
Atezolizumab sistémico no cancro não músculo-invasivo não responsivo ao BCG	II	NCT02844816	02/2019
Durvalumab sistémico para Cis refratário ao BCG	II	NCT02901548	12/2020
Pembrolizumab intravesical em combinação com BCG intravesical no cancro não músculo-invasivo refratário a BCG	I	NCT02808143	02/2020
Pembrolizumab sistémico com BCG intravesical no cancro não músculo-invasivo de alto risco	I	NCT02324582/MARC	11/2020
Pembrolizumab sistémico no cancro não músculo-invasivo não responsivo ao BCG	II	NCT02625961/KEYNOTE-057	12/2021

### 8.3. Combinação entre anticorpos monoclonais anti-PD-L1, anti-PD-1 e anti-CTLA-4

A inibição de PD-L1/PD-1 restaura a atividade das células T ativadas exaustas, enquanto a inibição dos recetores CTLA-4 amplifica a ativação das células T em estadios mais precoces da apresentação de antígenos, ou seja, atuam em diferentes pontos da resposta imune anti-tumoral para um objetivo comum – a ativação de células T. (36)

A combinação de inibidores de CTLA-4 com inibidores de PD-1/PD-L1 tem mostrado um aumento da eficácia clínica comparativamente à monoterapia, em outros cancros, como melanoma e cancro do pulmão de células não pequenas, e a investigação está a ser alargada ao BC. Os ensaios CHECKMATE-032 e CHECKMATE-260 avaliam a combinação de nivolumab e ipilimumab, enquanto os ensaios DANUBE e Tremelimumab Basket, avaliam durvalumab associado a tremelimumab. (2)

O tratamento sequencial parece ser mais tolerável do que o uso concomitante, dado que os anti-CTLA-4 não predisõem os pacientes a maior risco de imAEs com o uso posterior de anti-PD-L1/PD-1. (17)

A associação entre inibidores PD-L1 com inibidores PD-1 é igualmente outra das opções a ser estudada. Um ensaio clínico de fase I avalia a combinação de durvalumab com MEDI0680, um anticorpo monoclonal humanizado IgG4k específico para o PD-1. (36)

Os ensaios clínicos referidos encontram-se listados na seguinte tabela (tabela 3).

Tabela 3 - Ensaios clínicos que avaliam a associação entre *immune checkpoint inhibitors* no BC. (2,36)

ENSAIO CLÍNICO	Fase do ensaio	Número/Nome do ensaio	Data prevista de conclusão
Tremelimumab em monoterapia seguido, após progressão da doença de durvalumab em monoterapia vs durvalumab e tremelimumab no cancro urotelial avançado	II	NCT02527434/ Tremelimumab Basket	10/2018
Durvalumab com/sem tremelimumab vs QT (cisplatina/gemcitabina ou carboplatina/gemcitabina) para cancro urotelial irressecável	III	NCT02516241/ DANUBE	07/2019
Durvalumab e tremelimumab em pacientes com cancro músculo-invasivo ineligíveis a cisplatina neoadjuvante	I	NCT02812420	03/2020
Nivolumab em monoterapia seguido da combinação nivolumab e ipilimumab, após progressão da doença, em tumores sólidos avançados, incluindo cancro urotelial com progressão após QT com platina	I/II	NCT01928394/ CHECKMATE- 032	12/2020
Nivolumab e ipilimumab vs nivolumab no cancro urotelial avançado	II	NCT02553642/ CHECKMATE- 260	09/2018
Nivolumab em combinação com ipilimumab vs QT como primeira linha de tratamento do cancro urotelial irressecável ou metastizado	III	NCT03036098/ CHECKMATE- 901	12/2022
Durvalumab em combinação com MEDI0680 (anticorpo monoclonal humanizado IgG4k anti-PD-1)	I	NCT02118337	03/2021

## 8.4. Combinação de *checkpoint inhibitors* e outros agentes imunes

Como as células T ativadas são o alvo dos inibidores de PD-L1/PD-1, outra abordagem passa por aumentar o número destas células, através da associação a vacinas e terapêuticas com células T. (36)

O objetivo do tratamento antineoplásico com vacinas é ativar as células APC que expressam um antígeno específico e, por sua vez, conduzir a proliferação de células T específicas contra as células tumorais. As vacinas conseguem prevenir o crescimento tumoral, e estão associadas a menor probabilidade de escape tumoral. No passado, as vacinas estavam limitadas por um processo designado de exaustão de células T, que pode ser superada com a associação a inibidores de PD-L1/PD-1. A combinação de vacinas com nivolumab e pembrolizumab está a ser investigada em ensaios de fase I/II (tabela 4).

O tratamento com células T é uma imunoterapia passiva na qual as células T são removidas, manipuladas fora do organismo e reimplantadas no paciente. (17) A imunoterapia passiva permanece ainda em fases precoces da investigação clínica no BC. Num ensaio envolvendo 12 pacientes com mBC, o procedimento mostrou-se seguro, sem efeitos adversos significativos, embora o processo apenas tenha sido completo em metade dos pacientes por limitações técnicas. (19)

A imunoterapia passiva está dependente da colheita de tecido tumoral com linfócitos infiltrados. A terapia com recetores de células T é uma forma de contornar esta questão, através da recolha de linfócitos do sangue periférico, posterior modificação genética para se tornarem específicos a um antígeno tumoral e reinfusão no paciente. Dada a alta taxa de mutações do BC, esta abordagem pode ser uma boa opção e está a ser investigada. (17,19)

Uma outra abordagem da imunoterapia passiva é a terapêutica com células T com recetores de antígenos quiméricos, com atividade anti-tumoral inata e sem necessidade do uso do MHC para reconhecer os alvos. Esta terapêutica assenta num procedimento desafiador e tem mostrado eficácia em linfomas e leucemias, sem nenhum estudo ainda reportado para o BC. (17)

Outra estratégia consiste na associação de *checkpoint inhibitors* com citocinas, capazes de potenciar a atividade das células T, entre elas, INF- $\gamma$ , NHS-IL12 e poli-ICLC. (36) Os respetivos ensaios clínicos estão descritos na tabela seguinte (tabela 4).

Tabela 4 - Ensaios clínicos acerca da combinação de *checkpoint inhibitors* com outros agentes imunes no BC. (19,36)

ENSAIO CLÍNICO	Fase do ensaio	Número/Nome do ensaio	Data prevista de conclusão
Pembrolizumab em combinação com vacina anti-tumoral em tumores sólidos, incluindo cancro urotelial	I	NCT02432963	02/2019
Nivolumab em combinação com vacina anti-tumoral (NEO-PV-01)	I	NCT02897765	12/2020
Pembrolizumab em combinação com linfócitos infiltrados no tumor	II	NCT01174121	12/2024

ENSAIO CLÍNICO	Fase do ensaio	Número/Nome do ensaio	Data prevista de conclusão
Pembrolizumab em combinação com terapia com recetores de células T	II	NCT02457650	12/2019
Nivolumab em combinação com IFN- $\gamma$ em tumores sólidos avançados, incluindo cancro urotelial	I	NCT02614456	12/2021
Avelumab em combinação com NHS-IL12	I	NCT02994953/ JAVELIN IL-12	01/2020
Durvalumab em combinação com tremelimumab e poli-ICLC no cancro urotelial avançado	I/II	NCT02643303	08/2022

## 8.5. Combinação de *checkpoint inhibitors* com vírus oncolíticos

Os vírus oncolíticos são vírus modificados direcionados contra alvos específicos, que causam replicação seletiva dentro das células tumorais, resultando em lise das células tumorais e na libertação de antigénios. (19,36) No BC, estão a ser estudados o coxsackievirus A 21 (direcionado contra a molécula de adesão intercelular 1 na superfície das células tumorais) e o enadenotucirev (adenovírus do grupo B), nos ensaios clínicos listados abaixo (tabela 5). (36)

Tabela 5 - Ensaios clínicos que avaliam a associação de *checkpoint inhibitors* com vírus oncolíticos no BC. (36)

ENSAIO CLÍNICO	Fase do ensaio	Número/Nome do ensaio	Data prevista de conclusão
Pembrolizumab em combinação com coxsackievirus A 21 no cancro da bexiga	I	NCT02043665	08/2019
Pembrolizumab e enadenotucirev após QT de primeira linha	I	NCT02636036	02/2017
Nivolumab em combinação com enadenotucirev em tumores sólidos metastizados	I	NCT02636036	03/2020

## 8.6. Combinação de *checkpoint inhibitors* com RT e QT

A RT estimula uma inflamação no local de aplicação, com produção de moléculas de adesão e MHC-I e ativação de células T CD8+. Por esta razão, a radiação conduz a uma resposta imune que causa regressão mesmo das lesões à distância, não irradiadas. A RT concomitante com a imunoterapia parece estimular a expressão das moléculas PD-L1 e PD-1, melhorando a resposta aos inibidores PD-L1/PD-1. (36)

Alguns ensaios clínicos de fase I/II têm explorado a combinação de pembrolizumab com RT ou QRT, como tratamento preservador da bexiga, e também a combinação de durvalumab e RT concomitante (tabela 6). (20,36)

A QT tem também um papel importante quando associada à imunoterapia. A QT pode superar a evasão tumoral à resposta imune quer, através da lise celular e a resultante ativação de células T, quer através da eliminação de células imunossupressoras, restaurando atividade anti-tumoral. A QT permite, ainda, maior penetração das células imunes no estroma tumoral.

De acordo com Massari et al, é possível que a inibição da resposta anti-tumoral, através de *checkpoint inhibitors*, conduza ao aumento da sensibilidade dos tumores à QT subsequente. De facto, há evidências que mostram que pacientes que receberam QT após imunoterapia possam alcançar uma melhor resposta, sugerindo um efeito sinérgico entre ambas. A associação de pembrolizumab ou atezolizumab com QT contendo platina está a ser investigada nos ensaios de fase III, KEYNOTE-361 e IMvigor130, respetivamente. A associação a paclitaxel ou docetaxel também está a ser explorada (tabela 6). (36)

Tabela 6 - Ensaios clínicos acerca da associação de *checkpoint inhibitors* a RT e QT. (2,19,36,38)

ENSAIO CLÍNICO	Fase do ensaio	Número/Nome do ensaio	Data prevista de conclusão
Durvalumab e RT concomitante seguido de durvalumab adjuvante no cancro músculo-invasivo não metastizado	Ib/II	NCT02891161	11/2019
Pembrolizumab, QT (cisplatina) e RT concomitante como tratamento do cancro músculo-invasivo da bexiga	II	NCT02662062	01/2024
Pembrolizumab, QT (gemcitabina) e RT como tratamento preservador da bexiga no cancro músculo-invasivo da bexiga	II	NCT02621151	12/2026
Pembrolizumab e RT no cancro da bexiga localmente avançado ou metastizado	I	NCT02560636	06/2021
Atezolizumab vs atezolizumab com gemcitabina e cisplatina/carboplatina vs placebo com cisplatina/carboplatina no cancro da bexiga localmente avançado ou metastizado	III	NCT02807636/IMvigor130	07/2020
Pembrolizumab em monoterapia ou em combinação com QT baseada em platina no cancro urotelial localmente avançado ou metastizado que progrediram após QT	III	NCT02853305/KEYNOTE-361	03/2020
Preditores genéticos na resposta ao pembrolizumab em monoterapia e em combinação com QT	II	NCT02710396	03/2023
Pembrolizumab e paclitaxel no cancro urotelial metastizado refratário a QT com platina	II	NCT02581982	03/2019
Pembrolizumab e docetaxel ou gemcitabina no cancro urotelial	I	NCT02437370	12/2019
Ipilimumab em combinação com gemcitabina e cisplatina como primeira linha no cancro urotelial metastizado	II	NCT01524991	12/2018

## 8.7. Combinação de *checkpoint inhibitors* com terapêuticas dirigidas

Nenhuma terapia dirigida tem mostrado resultados significantes no BC. Contudo, vários ensaios clínicos de fase I/II investigam a associação de *checkpoint inhibitors* com terapias dirigidas (tabela 7), com base na hipótese de que a inibição de uma determinada via conduza a uma melhor resposta à imunoterapia. De facto, a inibição das vias de sinalização podem levar à exposição direta das células tumorais às células imunes, a uma redução das células imunorreguladoras e à lise de células tumorais. (36)

No BC, dada a sua alta taxa de mutações, é raro que uma única via seja a responsável, motivo pelo qual, os estudos com um único agente têm alcançado taxa de respostas inferiores a 10%. (33)

Tabela 7 - Ensaios clínicos que avaliam a combinação de *checkpoint inhibitors* com terapia dirigida. (33,36)

ENSAIO CLÍNICO	Fase do ensaio	Número/Nome do ensaio	Data prevista de conclusão
Atezolizumab e bevacizumab (anti-VEGF) em tumores sólidos avançados	I	NCT01633970	12/2018
Combinação de múltiplos fármacos: durvalumab, AZD4547 (anti-FGFR), olaparib (anti-PARP) e vistusertib (anti-mTOR)	Ib	NCT02546661/ BISCAI	03/2020
Pembrolizumab e ramucirumab (anti-VEGFR2) em tumores sólidos avançados	I	NCT02443324	07/2018
Pembrolizumab e lenvatinib (anti-VEGFR) no cancro urotelial metastizado e outros tumores sólidos	Ib/II	NCT02501096	01/2018
Pembrolizumab e pexidartinib (anti-CSF1R) no cancro urotelial metastizado e outros tumores sólidos	I/IIa	NCT02452424	07/2019
Pembrolizumab e proteína de fusão EphB4-HSA no cancro urotelial metastizado refratário	II	NCT02717156	11/2020
Pembrolizumab e INCB054828 (anti-FGFR) em tumores avançados	I/II	NCT02393248	01/2020
Pembrolizumab e B-701 (anti-FGFR3) no cancro urotelial avançada ou metastizado	Ib	NCT02925533	07/2017
Nivolumab e cabozantinib (anti-VEGFR) com/sem ipilimumab no cancro urotelial avançado	I	NCT02496208	09/2019

## 8.8. Novos agentes de imunoterapia e a sua combinação com *checkpoint inhibitors*

ALT-801 é uma proteína recombinante que consiste na fusão da interleucina-2 (IL-2) com um domínio do recetor de células T direcionado contra antígeno derivado do supressor tumoral p53. Esta proteína recombinante direciona a ativação de células T através da IL-2 contra células tumorais com p53 aberrante. (19) A proteína ALT-801 foi avaliada no BC localmente avançado e metastizado em combinação com GC, num estudo de fase I/II, mostrando uma interessante ORR (35%), porém, significativa toxicidade, com efeitos adversos de grau 3/4 em 50% dos pacientes. Ainda assim, pode haver um potencial terapêutico em combinar ALT-801 com novas imunoterapias. (21) Futuros ensaios clínicos analisam o papel deste agente após falência de BCG no NMIBC. (36)

Outra proteína recombinante, ALT-803, é composta pela fusão de um agonista da interleucina-15 (IL-15), IL-15N72D, com um domínio solúvel do recetor de IL-15, com potencial atividade antineoplásica. A IL-15 é um fator-chave na ativação e proliferação de células NK e células T CD8+. (19,21) A combinação de ALT-803 e BCG para o NMIBC de alto risco tem sido explorada. (36)

O varlilumab, um anticorpo monoclonal com atividade agonista para CD27, foi estudado em combinação com o atezolizumab num ensaio de fase I. O CD27 é um recetor co-estimulador da família TNF que desempenha um papel importante na geração e manutenção da resposta imune, especialmente através da ativação de células B e síntese de imunoglobulinas.

O urelumab é um anticorpo monoclonal Ig4 agonista cujo alvo é o recetor CD137, um membro co-estimulador da família TNF. A sua ativação resulta na indução de citocinas e

estimulação da atividade das células T, potenciando a resposta anti-tumoral. Um ensaio de fase II compara o nivolumab em monoterapia e em combinação com o urelumab no MIBC, em pacientes ineligíveis a cisplatina. (36)

As moléculas da família B7 são altamente expressas em várias neoplasias urológicas. A sua expressão está associada à supressão das células T e a um pior prognóstico. (37)

A molécula B7-H3 (ou CD276) é um ligando da família B7, após a sua estimulação conduz a uma diminuição da ativação de células T. No BC, a maior expressão de B7-H3 pode estar presente em qualquer estadio tumoral e foi associada a maior risco de progressão e pior prognóstico. O anticorpo monoclonal anti-B7-H3, enoblituzumab, está a ser estudado como monoterapia e ainda em combinação com ipilimumab ou pembrolizumab em tumores avançados, incluindo o BC. (19,37) MGD009 é uma proteína direcionada contra B7-H3 e CD3, resultando numa destruição de células que expressam B7-H3 contra células T CD3 positivas. Esta molécula está a ser avaliada num ensaio clínico de fase I em pacientes com tumores sólidos avançados, incluindo BC. (36)

A molécula B7-x (ou B7-H4, VTCN1, B7S1) inibe a imunidade celular mediada por células T. A B7-x é expressa em vários tipos de cancro, nomeadamente no BC, onde está associada a maior estadio TNM, grau patológico e piores resultados. O seu uso como possível biomarcador é questionado. B7-x pode ser um promissor alvo da terapêutica antineoplásica e investigação complementar permitirá determinar o seu papel no BC.

Outro membro da família de B7, HHLA2 (ou B7-H5, B7-H7), inibe a função das células T, reduzindo a sua proliferação e libertação de citocinas, embora também tenha sido reportada coestimulação das células T. No BC encontra-se altamente expressa. HHLA2 pode ser um alvo de imunoterapia, embora maior conhecimento seja necessário para esclarecer o seu valor como ferramenta diagnóstica e prognóstica e desenvolver terapêuticas direcionadas a esta molécula. (37)

O acalabrutinib (ou ACP-196) é um inibidor da tirosina cinase de Bruton. Um ensaio de fase II está a decorrer que compara a associação acalabrutinib e pembrolizumab com pembrolizumab em monoterapia.

A imunoglobulina monoclonal humanizada, CM-24, direcionada contra a molécula de adesão celular relacionada com antigénio carcinoembrionário (CEA) é expressa na superfície das células tumorais e algumas células imunes e a sua inibição leva ao aumento da ativação das células T e células NK. Um ensaio de fase I avaliou o perfil de segurança da associação de CM-24 com pembrolizumab em pacientes com tumor sólido avançado.

A indoleamina 2,3-dioxigenase catalisa a clivagem de triptofano em quinurenina, cuja acumulação, além da depleção de triptofano resulta numa diminuição das células T ativadas. O inibidor desta enzima, o epacadostat, tem sido investigado em combinação com durvalumab ou atezolizumab.

O inibidor de arginases, CB-1158, foi desenvolvido de forma a ultrapassar o efeito imunossupressor causado pela depleção de arginina. Um ensaio de fase I avalia o perfil de

segurança do CB-1158 em monoterapia ou associado ao nivolumab, em pacientes com cancros sólidos, nomeadamente BC.

A molécula CPI-444 é um antagonista do recetor de adenosina A2A (ADORA2A), que está a ser investigada em combinação com atezolizumab em pacientes com tumores sólidos. (36)

Os ensaios clínicos mencionados nesta secção estão reunidos na tabela abaixo (tabela 8).

Tabela 8 - Ensaios clínicos que avaliam novos agentes de imunoterapia e a sua combinação com checkpoint inhibitors no BC. (36,37)

ENSAIO CLÍNICO	Fase do ensaio	Número/Nome do ensaio	Data prevista de conclusão
ALT-801 em associação a gemcitabina no cancro não músculo-invasivo de alto grau, refratário ao BCG	I/II	NCT01625260	2018
ALT-801 em associação a cisplatina e gemcitabina no cancro músculo invasivo ou metastizado	I/II	NCT01326871	2017
Combinação de ALT-803 e BCG intravesical no cancro não músculo-invasivo	I/II	NCT02138734	10/2019
Varlilumab (anti-CD27) em combinação com atezolizumab em tumores avançados	I	NCT02543645	2017
Nivolumab neoadjuvante com urelumab (anti-CD137) vs nivolumab em monoterapia no cancro músculo-invasivo em pacientes inelegíveis a cisplatina	II	NCT02845323	01/2019
Enoblituzumab (anti-B7-H3) em combinação com ipilimumab em tumores avançados, incluindo o cancro urotelial	I	NCT02381314	09/2018
Enoblituzumab (anti-B7-H3) em combinação com pembrolizumab em tumores avançados, incluindo o cancro urotelial	I	NCT02475213	08/2020
MGD009 em pacientes com tumores sólidos avançados, incluindo cancro da bexiga	I	NCT02628535	12/2020
Pembrolizumab com ou sem acalabrutinib (ou ACP-196) no cancro urotelial metastizado refratário à QT com platina	II	NCT02351739/ KEYNOTE-143	2018
Associação CM-24 com pembrolizumab em pacientes com tumores sólidos avançados	I	NCT02346955	2017
Combinação de atezolizumab e epacadostat no cancro urotelial avançado	I	NCT02298153	11/2017
Epacadostat em combinação com durvalumab em tumores sólidos avançados	I/II	NCT02318277	07/2019
CB-1158 em monoterapia ou associado ao nivolumab, em pacientes com tumores sólidos, nomeadamente cancro urotelial	I	NCT02903914	01/2020
CPI-444 em combinação com atezolizumab em pacientes com tumores sólidos avançados	I	NCT02655822	10/2021



## 9. Limitações na prática clínica

Os *immune checkpoint inhibitors* representam um avanço significativo na abordagem do BC, embora várias questões ainda limitem o seu uso na prática clínica. (14)

Biomarcadores preditivos de resposta ainda não estão definidos, o que representa uma das necessidades mais urgentes para a disponibilidade destas moléculas. Embora observadas respostas com duração significativa entre os vários ensaios clínicos, a maioria dos pacientes não obteve ORR, ou seja, numa significativa proporção de pacientes, a imunoterapia não é efetiva e, atualmente, não há forma de identificar os pacientes que respondem ou não aos *checkpoint inhibitors*. (14,20,33)

Os biomarcadores, mencionados anteriormente, podem ser combinados com o objetivo de identificar pacientes responsivos, personalizar as terapêuticas conforme o perfil de cada paciente e, monitorizar o tratamento. A seleção de pacientes responsivos evita que se ofereça um tratamento inefetivo, para além de evitar toxicidade e custos desnecessários. (20)

Como os *checkpoint inhibitors* restauram a resposta imune anti-tumoral, a resposta de cada paciente depende da cinética do seu próprio sistema imune e da sua interação com o tumor. A rápida reativação da resposta anti-tumoral pode causar edema e influxo de células imunes para o local do tumor, o que se assemelha a progressão tumoral, até que ocorra posterior redução. A redução tumoral pode também ser atrasada até depois do aparecimento de novas lesões. Isto é referido como pseudoprogressão porque segundo a classificação convencional do *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST 1.1) seria classificado como doença progressiva. Assim, o RECIST, frequentemente usado por oncologistas, para avaliar o efeito da terapêutica, fica condicionado. O *immune-related Response Criteria* (irRC) foi desenvolvido para detetar padrões de resposta diferentes dos observados com agentes citotóxicos. Uma das principais diferenças entre estas classificações é o conceito de carga tumoral total, onde o irRC avalia todas as lesões para definir o padrão de resposta. (17)

Nos ensaios referidos, apenas o KEYNOTE-012 avaliou a pseudoprogressão e nenhum caso foi identificado. O IMvigor210 coorte 2 manteve o tratamento em pacientes com progressão e foram obtidas respostas, realçando uma cinética de resposta atípica. (20) Desta forma, na abordagem terapêutica de segunda linha, caso o paciente apresente progressão da doença mínima, pode continuar a imunoterapia, dados os resultados não convencionais obtidos em pacientes tratados após progressão. Em pacientes que não preenchem os critérios de resposta objetiva, mas com doença estável clinicamente, o tratamento também deve ser mantido. No entanto, em pacientes com doença progressiva significativa ou deterioração clínica, outras modalidades terapêuticas e terapêutica de suporte devem ser consideradas. (14,20)

Os critérios para descontinuar a terapêutica podem ser mais restritos no tratamento de primeira linha, pela maior disponibilidade de alternativas. No caso de pacientes desenvolverem doença clinicamente significativa com a imunoterapia de primeira linha, deterioração do PS ou envolvimento de órgão major não deve ser atrasada uma mudança para QT. (14)

Os ensaios clínicos demonstraram que o pembrolizumab e o atezolizumab são eficazes como primeira linha em pacientes inelegíveis a cisplatina. No entanto, não há evidência que tenham eficácia superior ao tratamento corrente. Segundo Hussain et al, na prática clínica, a decisão de optar por uma estratégia em detrimento de outra pode advir do bom senso clínico, tendo em conta fatores como a velocidade de progressão da doença e a toxicidade do tratamento. Idealmente, estes pacientes devem ser encorajados a participar em ensaios clínicos, para melhorar a evidência acerca destas decisões. (14)

Outro aspeto a considerar nesta decisão é a falta de resultados publicados que fundamentem o uso da QT após insucesso da imunoterapia de primeira linha, em contraste com a evidência comprovada do uso de imunoterapia após QT com carboplatina inefetiva. A sequência ou a combinação mais adequada destes tratamentos permanece desconhecida e os ensaios clínicos, como IMvigor130, KEYNOTE-361, DANUBE, poderão clarificar esta questão (tabela 3 e 6). (14)

A duração ótima da imunoterapia permanece ainda desconhecida, na prática clínica, assim como, se a sua interrupção pode ser feita sem impacto nos resultados clínicos. Na maioria dos ensaios clínicos, a imunoterapia foi continuada até progressão da doença, toxicidade significativa ou conclusão do estudo. Dada a falta de resultados clínicos no cancro urotelial e evidências díspares em outros tumores, não é possível afirmar que interromper o tratamento após um determinado tempo ou após ser obtida resposta é uma abordagem adequada. A estratégia correntemente utilizada é tratar os pacientes até perda de benefício clínico ou toxicidade grave, tanto na abordagem de primeira linha como após QT com platina. No entanto, também a definição de benefício clínico não é clara. (14)

Os custos financeiros destes agentes, além dos efeitos adversos a longo prazo inesperados, devem ser considerados e o tratamento intermitente deve ser estudado em ensaios clínicos futuros, por forma a minimizá-los. (20)

Nos ensaios clínicos realizados foram excluídos pacientes com predomínio de histologia não urotelial, com doenças autoimunes, significativa disfunção de órgão ou metástases cerebrais sintomáticas. Desta forma, a evidência acerca do uso dos anticorpos monoclonais nestes casos é inexistente e os futuros ensaios clínicos não podem excluir estes pacientes, devido ao número crescente de pacientes passíveis de beneficiar da imunoterapia. (14)

## 10. Conclusão

A imunoterapia não é um conceito novo no tratamento do BC, mas a recente aprovação dos *immune checkpoint inhibitors* no cancro localmente avançado ou metastizado redefiniu o papel da imunoterapia nesta neoplasia. Após décadas de estagnação das abordagens terapêuticas no BC, a imunoterapia sistêmica revela uma expectativa de melhoria ou manutenção da qualidade de vida, particularmente em pacientes com comorbidades e inelegíveis a tratamentos de primeira linha.

Os *checkpoint inhibitors*, anti-PD-L1 e anti-PD-1, aprovados no BC são atezolizumab, durvalumab, avelumab, pembrolizumab e nivolumab. Todos estão aprovados pela FDA no tratamento do BC localmente avançado ou metastizado com progressão durante ou após o tratamento com QT baseada em platina ou dentro de 12 meses após QT contendo platina neoadjuvante ou adjuvante. O atezolizumab e o pembrolizumab estão, ainda, aprovados como primeira linha em pacientes inelegíveis a cisplatina, no cancro localmente avançado ou metastizado. Na Europa, apenas os anticorpos, atezolizumab, pembrolizumab e nivolumab estão aprovados para o BC recidivante.

A imunoterapia tem características particulares a ter em consideração, nomeadamente a maior demora para o aparecimento de atividade anti-tumoral mensurável, podendo mesmo surgir resposta após doença progressiva convencional ser notada, além de que, doença estável pode corresponder a atividade anti-tumoral.

O perfil de toxicidade, apesar de único, revela-se moderado e manejável, em comparação com os regimes citotóxicos. Embora a mortalidade seja baixa, uma identificação e abordagem atempada dos imAEs é fundamental.

Alguns aspetos ficam, ainda, por esclarecer. A duração ótima do tratamento permanece desconhecida, assim como, o impacto da sua interrupção no benefício clínico já alcançado. A definição de doença progressiva significativa também não é clara e a descontinuação da imunoterapia pode ser inapropriada em alguns casos, a menos que doença progressiva seja confirmada. A falta de evidência definitiva sobre a superioridade dos anticorpos monoclonais como primeira linha em pacientes inelegíveis a cisplatina, quando comparado com outros tratamentos correntes, limitam ainda a prática clínica. Paralelamente, subsiste em dúvida qual anticorpo monoclonal escolher e quais as diferenças de eficácia entre os diferentes grupos de *checkpoint inhibitors*.

Os *checkpoint inhibitors* exibiram melhores resultados em comparação com a QT, sobretudo na sobrevida e na duração da resposta. Contudo, como nem todos os pacientes respondem à imunoterapia, o próximo objetivo passa por alargar o benefício clínico a mais pacientes e identificar biomarcadores que possam prever a resposta terapêutica. Os biomarcadores poderão ajudar na decisão entre a monoterapia ou a combinação terapêutica mais favorável para um determinado paciente, consoante o tipo de tumor ou de marcadores séricos que apresenta.

Os atuais ensaios clínicos com *immune checkpoint inhibitors* visam colmatar as limitações referidas, investigam a sua combinação com outras modalidades terapêuticas, e a sua aplicação em estadios mais precoces do BC. Além dos *checkpoint inhibitors*, a investigação da imunoterapia no BC também envolve outros novos agentes de imunoterapia.

Dados os bons resultados obtidos e os resultados expetáveis, a imunoterapia poderá ser alargada a um maior número de pacientes e redefinir o tratamento do BC.

## 11. Bibliografia

1. World Cancer Research Fund (WCRF) [Internet]. 2018 [citado 12 de Dezembro de 2018]. Disponível em: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/bladder-cancer-statistics>
2. Siefker-Radtke AO, Apolo AB, Bivalacqua TJ, Spiess PE, Black PC. Immunotherapy with Checkpoint Blockade in the Treatment of Urothelial Carcinoma. *J Urol*. 2018;199(5):1129-42.
3. National Cancer Institute (NIH). SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer [Internet]. 2018 [citado 12 de Dezembro de 2018]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
4. American Cancer Society, Survival Rates for Bladder Cancer [Internet]. 2016 [atualizado 26 de Janeiro de 2016; citado 10 de Dezembro de 2018]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
5. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 115106, Bladder cancer; [atualizado 13 de Agosto de 2018; citado 21 de Dezembro de 2018]. Disponível em: <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=115106>
6. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebre T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. European Association of Urology. ISBN 978-90-79754-91-5. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2017.
7. Gartrell BA, He T, Sharma J, Sonpavde G. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2017;35(12):678-86.
8. Steinberg GD. Bladder cancer [Internet]. Medscape; 2018 [atualizado 16 de Agosto de 2018; citado 21 de Dezembro de 2018]
9. World Health Organization (WHO). Portugal Source: Globocan 2018 [Internet]. 2018 [citado 12 de Dezembro de 2018]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
10. Aragon-Ching JB, Trump DL. Systemic therapy in muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Current trends and future promises. *Futur Oncol*. 2016;12(17):2049-58.
11. Gwynn ME, DeRemer DL. The Emerging Role of PD-1/PD-L1-Targeting Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma. *Ann Pharmacother*. 2018;52(1):60-8.
12. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “Unfit” for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432-8.
13. Knollman H, Godwin JL, Jain R, Wong yu N, Plimack ER, Geynisman DM. Muscle-invasive urothelial bladder cancer: An update on systemic therapy. *Ther Adv Urol*. 2015;7(6):312-30.
14. Hussain SA, Birtle A, Crabb S, Huddart R, Small D, Summerhayes M, Jones R, Protheroe

- A. From Clinical Trials to Real-life Clinical Practice: The Role of Immunotherapy with PD-1/PD-L1 Inhibitors in Advanced Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(6):486-500.
15. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No.909847, Management of metastatic bladder cancer; [atualizado 20 de Setembro de 2018, citado 20 de Dezembro de 2018]. Disponível em: <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=909847>
  16. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 909387, Management of nonmetastatic muscle invasive bladder cancer; [atualizado 27 de Setembro de 2018, citado 20 de Dezembro de 2018]. Disponível em: <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=909387>
  17. Petrylak DP. Immunotherapy: The Wave of the Future in Bladder Cancer? *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(3):S3-17.
  18. Farina MS, Lundgren KT, Bellmunt J. Immunotherapy in Urothelial Cancer: Recent Results and Future Perspectives. *Drugs*. 2017;77(10):1077-89.
  19. Donin NM, Lenis AT, Holden S, Drakaki A, Pantuck A, Belldegrun A, et al. Immunotherapy for the Treatment of Urothelial Carcinoma. *J Urol*. 2017;197(1):14-22.
  20. Stenehjem DD, Tran D, Nkrumah MA, Gupta S. PD1/PDL1 inhibitors for the treatment of advanced urothelial bladder cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:5973-89.
  21. Gupta S, Gill D, Poole A, Agarwal N. Systemic immunotherapy for urothelial cancer: Current trends and future directions. *Cancers*. 2017;9(2):1-14.
  22. Faiena I, Cummings AL, Crosetti AM, Pantuck AJ, Chamie K, Drakaki A. Durvalumab: An investigational anti-PD-L1 monoclonal antibody for the treatment of urothelial carcinoma. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:209-15.
  23. Powles T, Necchi A, Rosen G, Hariharan S, Apolo AB. Anti-Programmed Cell Death 1/Ligand 1 (PD-1/PD-L1) Antibodies for the Treatment of Urothelial Carcinoma: State of the Art and Future Development. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(2):117-29.
  24. Balar A V., Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. IMvigor210: Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
  25. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, Van Der Heijden MS, Balar A V., Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909-20.
  26. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10122):748-57.

27. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):51-64.
28. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQM, Juco J, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):212-20.
29. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-26.
30. Balar A V., Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483-92.
31. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1590-8.
32. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312-22.
33. Giridhar K V., Kohli M. Management of Muscle-Invasive Urothelial Cancer and the Emerging Role of Immunotherapy in Advanced Urothelial Cancer. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(10):1564-82.
34. Hahn NM, Oh WK, Galsky MD, Pal SK, Starodub A, Patel VG, et al. Phase 2 Trial of Gemcitabine, Cisplatin, plus Ipilimumab in Patients with Metastatic Urothelial Cancer and Impact of DNA Damage Response Gene Mutations on Outcomes. *Eur Urol.* 2017;73(5):751-9.
35. Kim HS, Seo HK. Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma. *Investig Clin Urol.* 2018;59(5):285.
36. Massari F, Di Nunno V, Cubelli M, Santoni M, Fiorentino M, Montironi R, et al. Immune checkpoint inhibitors for metastatic bladder cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;64:11-20.
37. Sankin A, Narasimhulu D, John P, Gartrell B, Schoenberg M, Zang X. The expanding repertoire of targets for immune checkpoint inhibition in bladder cancer: What lies beneath the tip of the iceberg, PD-L1. *Urol Oncol.* 2018;36(10):459-68.
38. Zibelman M, Plimack ER. Systemic therapy for bladder cancer finally comes into a new age. *Futur Oncol.* 2016;12(19):2227-42.



## 12. Anexo 1

Tabela 9 - Ensaios clínicos que conduziram à aprovação dos inibidores PD-L1 e PD-1 no cancro da bexiga localmente avançado e metastizado.

Estudo	Desenho do ensaio clínico	n	População em estudo	Regime de tratamento	Resultados	Efeitos adversos relacionados com o tratamento
<b>Atezolizumab</b>						
IMvigor210 coorte 1 (24)	Fase II, ensaio aberto, duas coortes, multicêntrico, internacional	119	Atezolizumab como primeira linha de tratamento em pacientes inelegíveis a cisplatina no cancro urotelial localmente avançado ou metastizado	1200 mg IV a cada 3 semanas	ORR (RECIST 1.1) 23% (IC2/3) 28% (IC1/2/3) 24% (IC0) 21% CR 9% (n=11) mDOR não alcançada mPFS 2,7 meses (IC2/3) 4,1 meses mOS 15,9 meses (IC2/3) 12,3 meses	Efeitos adversos 10%, dos quais grau 3-4 16% imAEs 12% (n=14)
IMvigor210 coorte 2 (25)	Fase II, ensaio aberto, duas coortes, multicêntrico, internacional	310	Uso de atezolizumab em pacientes com cancro urotelial localmente avançado ou metastizado que progrediram após QT com platina	1200 mg IV a cada 3 semanas	ORR (RECIST 1.1) 15% (p=0,0058) (IC2/3) 26% (p<0,0001) (IC1/2/3) 18% (p=0,0004) ORR ( <i>immune-modified</i> RECIST) 19% (IC2/3) 27% (IC1/2/3) 22% mDOR não alcançada mPFS 2,1 meses mOS 7,9 meses (IC2/3) 11,4 meses	Efeitos adversos 69%, dos quais grau 3-4 16% imAEs 7%, dos quais grau 3-4 5%
IMvigor211 (26)	Fase III, ensaio aberto, randomizado, multicêntrico, internacional	913	Atezolizumab versus QT em pacientes com doença localmente avançada ou metastizada que progrediram após QT com platina	1200 mg IV a cada 3 semanas vs agente de QT escolhido pelo investigador (vinflunina, paclitaxel ou docetaxel)	ORR (RECIST 1.1) (IC2/3) 23% vs 25% (ITT) 62% vs 62% mDOR (IC2/3) 15,9 vs 8,3 meses (ITT) 21,7 vs 7,4 meses mPFS (IC2/3) 2,4 vs 4,2 meses (ITT) 2,1 vs 4,0 meses mOS 11,1 vs 10,6 meses (HR 0,87 p=0,41)	Efeitos adversos (IC2/3) 75% vs 88% (ITT) 69% vs 89%  Efeitos adversos grau 3-4 (IC2/3) 23% vs 35% (ITT) 20% vs 43%

Imunoterapia sistêmica no carcinoma da bexiga avançado e metastizado

Estudo	Desenho do ensaio clínico	n	População em estudo	Regime de tratamento	Resultados	Efeitos adversos relacionados com o tratamento
<b>Durvalumab</b>						
Study 1108 (20,22)	Fase I/II, ensaio aberto, multicêntrico, internacional	191	Avaliação da segurança e tolerabilidade do durvalumab em pacientes com tumores sólidos avançados	10 mg/kg IV a cada 2 semanas até 12 semanas	ORR (RECIST 1.1) 17,8% (PD-L1 ≥25%) 27,6% (PD-L1 <25%) 5,1% mDOR não alcançada mPFS 1,5 meses (PD-L1 ≥25%) 2,1 meses (PD-L1 <25%) 1,4 meses mOS 18,2 meses (PD-L1 ≥25%) 20 meses	Efeitos adversos 64%, dos quais grau 3-4 6,8% imAEs 20,5%
<b>Avelumab</b>						
JAVELIN Solid Tumor (27)	Fase I, ensaio aberto, multicêntrico, internacional	249	Avelumab em pacientes com cancro urotelial metastizado	10 mg/kg IV a cada 2 semanas	ORR (RECIST 1.1) 17% (PD-L1 ≥5%) 24% (PD-L1 <5%) 13% Taxa de controlo da doença 40% (CR 9%, PR 11%, Doença estável 23%) mDOR não alcançada mPFS 1,5 meses (PD-L1 ≥5%) 2,7 meses (PD-L1 <5%) 1,4 meses mOS 6,5 meses (PD-L1 ≥5%) 8,2 meses	Efeitos adversos 67%, dos quais grau 3-4, 8% imAEs 14%, dos quais grau 3-4, 8%
<b>Pembrolizumab</b>						
KEYNOTE-012 (28)	Fase Ib, ensaio aberto, variável única, multicêntrico, internacional	33	Segurança e atividade do pembrolizumab em pacientes com cancro urotelial localmente avançado ou metastizado	10 mg/kg IV a cada 2 semanas	ORR (RECIST 1.1) 26% (p=0,0147) CR 11% (PD-L1 positivo) 24% (PD-L1 negativo) 0% mDOR 10 meses mPFS 2 meses mOS 13 meses	Efeitos adversos grau 1-2, 45% grau 3-4, 15% imAEs 18%

Estudo	Desenho do ensaio clínico	n	População em estudo	Regime de tratamento	Resultados	Efeitos adversos relacionados com o tratamento
KEYNOTE-045 (29)	Fase III, ensaio aberto, randomizado, multicêntrico, internacional	542	Pembrolizumab versus QT como segunda linha de tratamento em pacientes com cancro urotelial localmente avançado ou metastizado que progrediram após QT com platina	200 mg IV a cada 3 semanas vs agente de QT escolhido pelo investigador (vinflunina, paclitaxel ou docetaxel)	ORR (RECIST 1.1) 21,1% vs 11,4% (p=0,001) (PD-L1 ≥10%) 23% vs 25% mDOR não alcançada vs 4,3 meses mPFS 2,1 vs 3,3 meses (HR 0,98 p=0,42) mOS 10,3 vs 7,4 meses (HR 0,73 p=0,002) (PD-L1 ≥10%) 8,0 vs 5,2 meses (HR 0,57 p=0,005)	Efeitos adversos 60,9% vs 90,2%, dos quais grau 3-4-5, 15,0% vs 49,4%
KEYNOTE-052 (30)	Fase II, ensaio aberto, variável única, multicêntrico, internacional	370	Pembrolizumab como primeira linha em pacientes ineligíveis a cisplatina com cancro urotelial localmente avançado ou metastizado	200 mg IV a cada 3 semanas	ORR (RECIST 1.1) 24% (CR 5%, PR 19%, Doença estável 23%) (PD-L1 ≥10%) 39% (PD-L1 1-10%) 20% (PD-L1 <1%) 11% mDOR não alcançada mPFS 2 meses mOS não registada	Efeitos adversos 62%, dos quais grau 3-4, 16% imAEs 17%
<b>Nivolumab</b>						
CHECKMATE-032 (31)	Fase I/II, ensaio aberto, múltiplas variáveis, duas etapas, multicêntrico, internacional	78	Monoterapia com nivolumab no cancro urotelial metastizado recorrente	3 mg/Kg IV a cada 2 semanas	ORR (RECIST 1.1) 24,4% (PD-L1 ≥1%) 24% (PD-L1 <1%) 26% mDOR 9,4 meses mPFS 2,8 meses (PD-L1 ≥1%) 5,5 meses (PD-L1 <1%) 2,8 meses mOS 9,7 meses (PD-L1 ≥1%) 16,2 meses (PD-L1 <1%) 9,9 meses	Efeitos adversos grau 1-2, 59% grau 3-4, 22%
CHECKMATE-275 (32)	Fase II, ensaio aberto, variável única, multicêntrico, internacional	270	Nivolumab no cancro urotelial metastizado após QT com platina	3 mg/Kg IV a cada 2 semanas	ORR (RECIST 1.1) 19,6% (PD-L1 ≥5%) 28,4% (PD-L1 ≥1%) 23,8% (PD-L1 <1%) 16,1% mDOR não alcançada mPFS 2 meses mOS 8,7 meses (PD-L1 ≥1%) 11,3 meses (PD-L1 <1%) 5,9 meses	Efeitos adversos 64%, dos quais grau 3-4, 18%

