

EVENTOS ADVERSOS IMUNORRELACIONADOS E SEU MANEJO NA IMUNOTERAPIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

FRANCO, Amanda de Oliveira; NATAL, Suelly Lima

amansantos@hotmail.com

Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz

Resumo: A imunoterapia contra o câncer tem se mostrado cada vez mais eficaz, o que tem provocado uma grande mudança na oncologia, onde os agentes terapêuticos são utilizados para direcionar células imunes ao invés de células cancerígenas. A primeira geração de novas imunoterapias corresponde a anticorpos antagonistas que bloqueiam moléculas imunossupressoras como o antígeno associado a linfócito T citotóxico (CTLA-4), proteína de morte celular programada (PD-1) e o ligante de PD-1 (PD-L1). Focar nesses mecanismos de ação em pacientes com câncer tem resultado em respostas tumorais prolongadas. Ao desbalancear o sistema imunológico, essas novas imunoterapias também geram toxicidades e disfunção do sistema imune, chamados eventos adversos imunorrelacionados (IRAEs). Estes afetam principalmente o intestino, pele, sistema endócrino, fígado e pulmão, mas podem também afetar qualquer tecido. Tendo em vista sua incontestável eficácia clínica, anticorpos anti-CTLA-4 e anti-PD-1 estão inseridos na rotina da prática na oncologia, e o número de pacientes expostos a estas drogas aumentarão consideravelmente em um futuro próximo. Embora esteroides possam ser utilizados no tratamento desses IRAEs, a imunossupressão associada pode comprometer a resposta antitumoral. Os oncologistas devem estar preparados para detectar e manejar esse novo tipo de evento adverso. Este artigo científico enfatiza os principais IRAEs e manejo adequado conforme sua classificação de gravidade, a partir da revisão de artigos já publicados.

Palavras-chave: Imunoterapia. Eventos adversos imunorrelacionados. Oncologia. Antígeno associado a linfócito T citotóxico. Proteína de morte celular programada.

Abstract: Immunotherapy against cancer has proved increasingly effective, which has led to a major shift in oncology, where therapeutic agents are used to target immune cells rather than cancer cells. The first generation of new immunotherapies corresponds to antagonistic antibodies that block immunosuppressive molecules such as cytotoxic T lymphocyte associated antigen (CTLA-4), programmed cell death protein (PD-1) and PD-1 (PD-L1). Focusing on these mechanisms of action in cancer patients has resulted in prolonged tumor responses. By unbalancing the immune system, these new immunotherapies also generate toxicities and immune system dysfunction, called immunorelated adverse events (IRAEs). These mainly affect the gut, skin, endocrine system, liver and lung, but can also affect any tissue. In view of its undeniable clinical efficacy, anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies are routinely inserted in oncology, and the number of patients exposed to these drugs will increase considerably in the near future. Although steroids may be used in the treatment of these IRAEs, associated immunosuppression may compromise the antitumor response. Oncologists should be prepared to detect and manage this new type of adverse event. This scientific article emphasizes on the main IRAEs and appropriate management based on their severity classification, based on the review of previously published articles.

Key words: *Immunotherapy. Immune-related adverse events. Oncology. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen. Programmed cell death protein.*

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a cirurgia, radioterapia e quimioterapia têm sido utilizadas como principais tratamentos contra o câncer. Porém a taxa de mortalidade ainda permanece elevada (MELLMAN *et al.*, 2011).

Recentemente a imunoterapia passou a ser uma terapia de primeira linha para uma variedade de neoplasias. Seu desenvolvimento contra o câncer atingiu um importante marco para a história deste tipo de terapia (MELLMAN *et al.*, 2011).

O número de estudos clínicos novos, que englobam pesquisas de fase I a fase IV, onde a imunoterapia é utilizada em pacientes oncológicos atinge o número de 1779 até o momento (Clinical Trials, 2017).

É cada vez mais compreendido que os tumores são reconhecidos pelo sistema imunológico e, em algumas circunstâncias, o sistema imunológico pode controlar ou mesmo eliminar tumores (DUNN *et al.*, 2004).

Os estudos em modelos com camundongos com tumores transplantáveis demonstram que a manipulação de sinais co-estimulantes ou co-inibitórios podem amplificar as respostas das células T contra os tumores (PEGGS *et al.*, 2009). Segundo Peggs *et al.* (2009), esta amplificação pode ser conseguida bloqueando as moléculas co-inibitórias, tais como antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) ou de morte celular programada 1 (PD-1), de ser ligada com seus ligantes de morte celular programada 1 (PD-L1).

De acordo com Mellman *et al.* (2011), as células cancerígenas são capazes de tornarem moléculas imunossupressoras a seu favor através da inibição de linfócitos antitumorais e então, escapar de sua destruição pelo sistema imune.

Moléculas imunossupressoras como o antígeno associado a linfócito T citotóxico (CTLA-4), proteína de morte celular programada (PD-1) e o ligante de PD-1 (PD-L1) estão superexpressadas no microambiente do tumor. Para atingir estas moléculas, os agentes bloqueadores do ponto de controle imuno reativam as células T citotóxicas para destruir as células tumorais (HODI *et al.*, 2010).

De acordo com Robert *et al.* (2015), o primeiro bloqueador do ponto de controle imuno com alta atividade tumoral foi o anticorpo monoclonal anti-CTLA 4 – ipilimumabe (atualmente aprovado para o tratamento de melanoma metastático) e, posteriormente, o anticorpo anti-PD-1 – nivolumabe (aprovado para tratamento de melanoma metastático, células não pequenas de câncer de pulmão e células cancerígenas renais) e pembrolizumabe (aprovado para tratamento de melanoma metastático, células não pequenas de câncer de pulmão), além de demonstrarem benefício em múltiplos tumores sólidos e cânceres hematológicos (WEBER *et al.*, 2015).

Os anticorpos monoclonais utilizados na imunoterapia vêm demonstrando alta eficácia, porém eventos adversos imunorrelacionados (IRAEs) decorrentes desta terapia manifestam-se de forma sistêmica e precisam ser manejados de forma adequada e precocemente.

Segundo o *Journal Clinical Oncology* (2006), muitos desses IRAEs são manejados com esteroides porém podem comprometer a resposta antitumoral. O desafio é utilizar o conhecimento sobre a ação dos imunoterápicos e seus eventos adversos causados no organismo para desenvolver novos medicamentos e implementar estratégias clínicas (CHEN, 2013).

2 EVENTOS ADVERSOS IMUNORRELACIONADOS

Para graduar a toxicidade de um evento adverso utiliza-se o guia internacional: Terminologia Comum dos Eventos Adversos (CTCAE). Nas subseções abaixo encontram-se os eventos adversos mais verificados quando a imunoterapia é utilizada.

2.1 Incidência de IRAEs: anti-CTLA 4

Por ter sido o primeiro bloqueador do ponto de controle imuno inserido em estudos clínicos, o anticorpo monoclonal anti-CTLA 4 – ipilimumabe possui perfil de toxicidade muito bem caracterizado (HODI *et al.*, 2010). A aprovação desta imunoterapia pelo órgão do governo americano *Food and Drug Administration* (FDA) baseou-se nos resultados de pesquisa fase III em pacientes com melanoma metastático (EGGERMONT *et al.*, 2015; ROBERT *et al.*, 2011). Neste estudo, a maioria dos pacientes (73-86%) apresentaram, pelo menos, um evento adverso (EA) relacionado ao tratamento, onde a maioria destes eventos eram imunorrelacionados (POSTOW *et al.*, 2015).

De acordo com estudos de fase I e II, os IRAEs mais comuns afetaram o trato gastrointestinal e pele, incluindo diarreia (23-33%), colite (8-9%), prurido (24-35%) e *rash* (15-33%). Outros eventos menos comuns porém importantemente reportados incluem: endocrinopatias (como disfunção na tireoide e adrenal – aproximadamente 2% cada), hepatite (1-4%) e pneumonite (<1% dos pacientes) (LARKIN *et al.*, 2015; WEBER *et al.*, 2008).

Outros raros e potencialmente ameaçadores a vida estão os seguintes IRAEs: pancreatite, nefrite, severas reações cutâneas como a síndrome de *Steven Johnson*, condições neurológicas incluindo a síndrome de *Guillain-Barre* e miastenia grave também estão descritos em literatura, destacando também a abrangência dos efeitos na ativação do sistema imune (BECK *et al.*, 2006).

De acordo com Kwon *et al.* (2014), a incidência de todos os graus de IRAEs com monoterapia ipilimumabe tem sido reportada em estudos clínicos de fase III, com média entre 61 a 90%, com alto grau de IRAEs observados em 15 a 43% dos pacientes. O tempo da ocorrência de IRAEs a partir do bloqueio de CTLA-4 tem demonstrado um padrão previsível (O'DAY *et al.*, 2010), com toxicidades dermatológicas ocorrendo em torno das primeiras 3 a 4 semanas depois do início da terapia, seguido de toxicidades gastrointestinais em torno de 6 a 7 semanas pós início do tratamento e, por último, endocrinopatias, as quais usualmente ocorrem depois de 9 semanas do início da terapia. Em raros casos, toxicidades podem ocorrer após 24 semanas, como no caso de colite, observado em alguns estudos, quase 2 anos após o início da terapia (SARNAIK *et al.*, 2011).

A taxa de IRAEs grau 3 e 4 com ipilimumabe é de, aproximadamente, 20 a 30% em estudos fase III. Os eventos de alto grau mais comuns (\geq grau 3) encontrados foram: diarreia e colite (10 a 15%) (ROBERT *et al.*, 2015).

Além disso, as toxicidades reportadas mais comuns foram sintomas como fadiga e astenia (21 a 42%), anorexia (13 a 27%) e náusea (9 a 35%), quase sempre relacionados a baixo grau (LARKIN *et al.*, 2015).

Segundo Lynch (2012), é importante notar que a maioria dos estudos com ipilimumabe têm sido realizados em pacientes com melanoma, com exceção de alguns poucos estudos em câncer de próstata, de pâncreas, de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e carcinoma de células renais (RCC). Portanto, o perfil de toxicidade do ipilimumabe em outros tipos de tumor não é tão bem caracterizado, embora pareça ser comparável ao que é visto em melanoma.

2.2 Incidência de IRAEs: anti-PD-1/anti-PD-L1

Dois agentes anti-PD-1 foram aprovados pelo FDA para uso clínico: nivolumabe (para melanoma metastático, câncer de pulmão de células não pequenas – NSCLC, carcinoma de

células renais – RCC e linfoma de Hodgkin refratário) e pembrolizumabe (para melanoma metastático, carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas e NSCLC (TOPALIAN *et al.*, 2012). Em muitos estudos clínicos, a taxa global de eventos adversos relacionados ao tratamento foi reportada como 70 a 80%, onde os eventos mais frequentes foram: fadiga, diarreia, rash e prurido (GARON *et al.*, 2015). Parece não haver diferenças claras entre pembrolizumabe e nivolumabe, em termos de toxicidade e atividade anti-tumoral, baseado em dados clínicos atuais (ROBERT *et al.*, 2015).

Conforme escrito por Motzer *et al.* (2015), a incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento, reportados em fase III com agente único anti-PD-1, é de 58 a 93%. Onde a ocorrência de toxicidade de alto grau ocorre em 7 a 34% dos pacientes (HERBST *et al.*, 2016).

A taxa de todos os eventos adversos relacionados a terapia, 67 a 69%, foram relatados em estudos de fase II com anti-PD-L1 em NSCLC e carcinoma urotelial, com toxicidades relacionadas ao tratamento de alto grau, ocorrendo em 12 a 16%. Dados de fase III ainda não estão disponíveis até o momento (FEHRENBACHER *et al.*, 2016; ROSENBERG *et al.*, 2016). O tempo de ocorrência é similar ao dos inibidores de CTLA-4, com toxicidades dermatológicas e diarreia/colite, ocorrendo antes, enquanto hepatite e endocrinopatias ocorrem depois (KAHLER; WEBER, 2012).

De acordo com Herbst *et al.* (2016), a incidência de toxicidade cutânea é de 4 a 15% em estudos de fase III com agentes anti-PD1, onde menos de 2% dos pacientes tiveram toxicidade grau 3+. Em estudo de fase II com agente anti-PD-L1, em carcinoma urotelial, todos os graus de rash vistos em 7% dos pacientes com < 1% sendo grau alto.

A apresentação do rash cutâneo mais comum é similar ao visto com terapia anti-CTLA-4 e consiste de uma erupção maculopapular (NAIDOO *et al.*, 2015). Porém outras manifestações clínicas têm sido vistas, incluindo dermatite liquenóide, penfigoide bolhoso, síndrome de *Stevens Johnson* e necrólise epidérmica tóxica (NAIDOO *et al.*, 2016). Vitiligo foi observado em 9 a 11% dos pacientes com melanoma recebendo agentes anti-PD-1, e a incidência de vitiligo aparece maior entre pacientes com melanoma recebendo pembrolizumabe comparado com ipilimumabe (ROBERT *et al.*, 2015).

A incidência de diarreia/colite é bem menor em pacientes recebendo terapia anti-PD-1 comparada com os que recebem terapia anti-CTLA-4.

Muitas endocrinopatias imunorrelacionadas como hipofisite e hipertireoidismo não ocorrem frequentemente com terapia anti-PD-1, com uma incidência de todos os graus de <1% para hipofisite e 1 – 6.5% para hipertireoidismo; hipotireoidismo é mais comum, com taxa de 4 – 100% (BORGHAEI *et al.*, 2015).

Os agentes anti-PD-1 nivolumabe e pembrolizumabe têm sido associados com o desenvolvimento de pneumonia em 5% ou menos de pacientes recebendo monoterapia em estudos de fase posterior.

Segundo Naidoo *et al.* (2015), pacientes podem apresentar sintomas de falta de ar e tosse em maior frequência. Além disso, diversos subtipos radiológicos de anti-PD-1/PD-L1 associados a pneumonia têm sido descritos (NISHINO *et al.*, 2016).

Em termos de toxicidades raras, a neurológica, hepática e renal têm sido reportadas. Neurologicamente, neuropatia periférica tem sido observada em 1% ou menos dos pacientes recebendo nivolumabe e pembrolizumabe em estudos de fase III. Em termos de hepatotoxicidade, elevações de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) ocorrem em menos de 5% dos pacientes recebendo nivolumabe e pembrolizumabe, com grau 3+ de hepatotoxicidade visto em menos de 2% dos pacientes. A ocorrência de problemas renais tem sido relatada em menos de 2,5% dos pacientes recebendo nivolumabe e pembrolizumabe (BRAHMER *et al.*, 2015).

Elevações assintomáticas de lipase e amilase são observadas, em 1% ou menos dos pacientes desenvolvendo pancreatite.

Em geral, terapia anti-PD-1 aparenta ter menos toxicidades severas do que ipilimumabe. Presumivelmente isto pode ser devido a ativação mais ampla da variedade de subpopulações de células T a partir da inibição de CTLA-4 (HODI & OTT, 2013). A taxa de eventos adversos de alto grau (10 – 15%) e descontinuação do tratamento devido a toxicidade (5 – 7%) foi mais baixa em estudos clínicos com nivolumabe e pembrolizumabe do que em estudos com ipilimumabe.

De acordo com diversos estudos clínicos, os IRAEs e respectivos graus de toxicidade variam para diferentes tipos de tumor com o uso de anticorpos como anti-CTLA-4, anti-PD-1 e anti-PD-L1, conforme mostra a Figura 1 e Figura 2 abaixo.

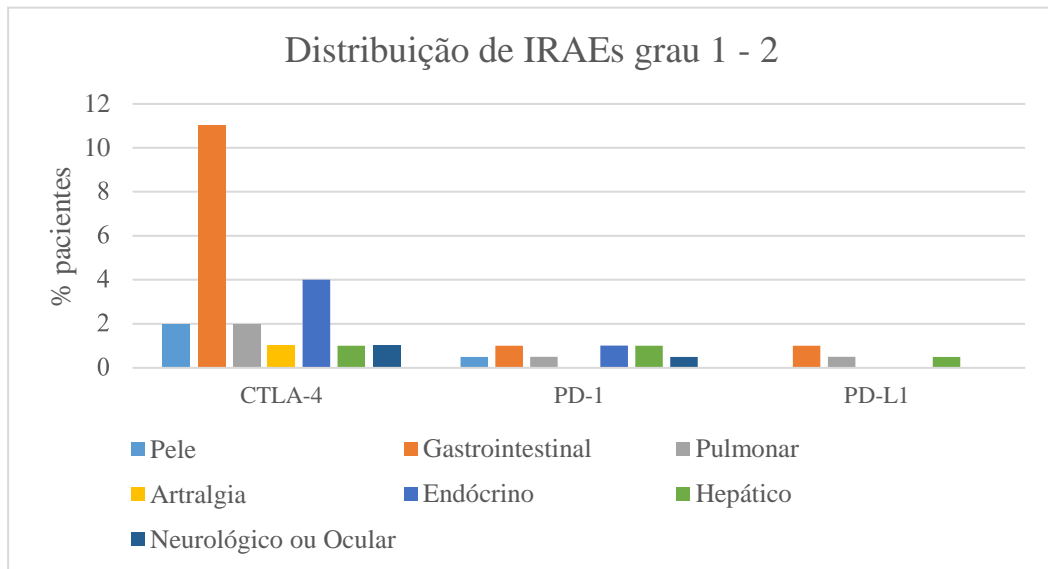


Figura 1 Distribuição de IRAEs de grau 1 e 2 em diferentes tipos de tumor com uso de CTLA-4, PD-1 e PD-L1.

Fonte: Hodi (2013)

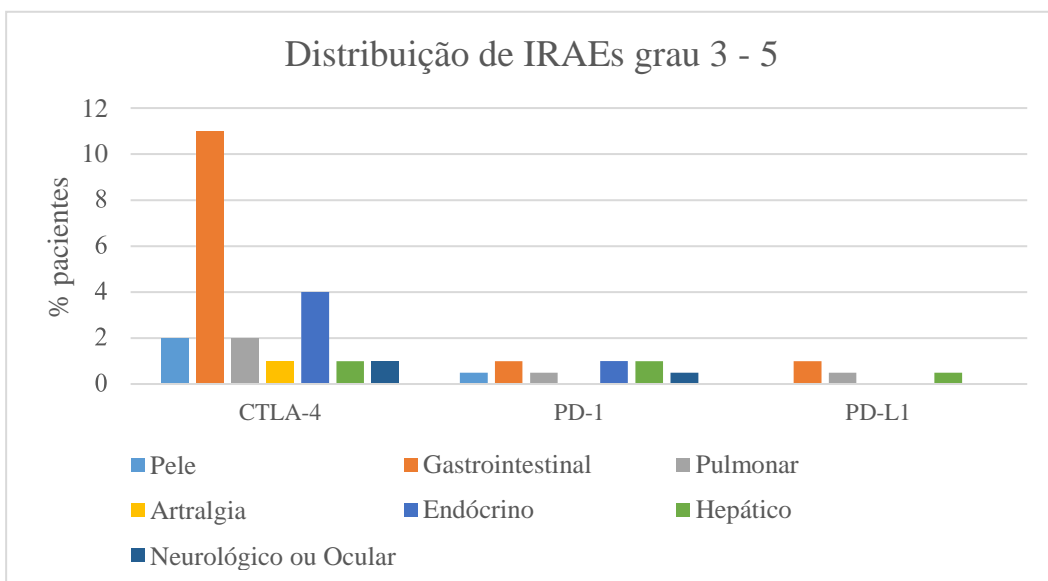


Figura 2 Distribuição de IRAEs de grau 3 a 5 em diferentes tipos de tumor com uso de CTLA-4, PD-1 e PD-L1.

Fonte: Hodi 2013

3 MANEJO DE IRAEs

O manejo dos IRAEs está em aprimoramento juntamente com a experiência clínica. Protocolos dos IRAEs mais comuns como rash cutânea, colite e endocrinopatias têm sido desenvolvidos por médicos especialistas e companhias farmacêuticas (INSTITUTE, 2010).

Até o momento não há estudos clínicos prospectivos sobre a avaliação e manejo de IRAE. Porém, atualmente as diretrizes de gerenciamento dos eventos adversos empregadas descrevem o uso de terapias imunossupressoras empiricamente, baseadas na experiência clínica do uso desses agentes em estudos clínicos, além de considerar o que já é conhecido em relação aos seus potenciais mecanismos de toxicidade (POSTOW, 2015).

O manejo geral dos IRAEs é baseado em um método de retenção da droga isolada, em casos leves; início de medicação esteroide oral e consulta especializada para casos moderados; e adição de imunossupressores com antagonista alfa do fator de necrose tumoral (TNF- α), inibidor de calcineurina ou outros agentes, junto com medidas de suporte, conforme requerido (SQUIBB, 2016).

Acompanhamento e vigilância clínica dos sinais e sintomas dessas toxicidades ao longo da terapia são de extrema importância. Os IRAEs podem desenvolver diferentes características ao longo do tratamento, além de poder ocorrer após o término da terapia.

Tanto o manejo dos IRAEs mais comuns como rash cutânea e colite, quanto os menos frequentes como pneumonite, são de interesse médico e precisam ser detectados o quanto antes para que a condução desses eventos seja efetiva (NAIDOO *et al.*, 2015).

Conforme Ryder *et al.* (2014), endocrinopatia, outro IRAE de interesse especial, geralmente possui baixo grau de severidade e é manejado com sucesso através do encaminhamento a um especialista endocrinologista e terapia de suplemento hormonal. É importante destacar que, ao contrário de outras toxicidades, hipofisite não é facilmente reversível e frequentemente requer reposição hormonal prolongada (JOHNSON *et al.*, 2015).

A fadiga é um evento adverso causado por algumas classes de agentes anticancerígenos, e é manejado frequentemente através de modificações no estilo de vida.

As toxicidades mais comuns com agentes que não sejam inibidores anti-CTLA-4 e PD-1/PD-L1 incluem fadiga, reações de infusão, febre, eritema local e desconforto no local da aplicação. Estas toxicidades podem ser manejadas com pré-medicação como: acetaminofeno e um anti-histamínico, bem como a redução na taxa de infusão (POSTOW, 2015).

O manejo dos IRAEs é baseado em relatórios de segurança das indústrias farmacêuticas, opinião de especialistas e no conhecimento das doenças autoimunes (SQUIBB, 2011). Muitos destes eventos adversos são sensíveis a esteroides e tem resolução dentro de 6 a 12 semanas (KRONBICHLER, 2015).

Em geral, o tratamento apropriado e as ações a serem implementadas para os IRAEs são padronizadas conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1 Visão geral do manejo adequado e ações a serem implementadas aos IRAEs, de acordo com o grau de severidade do CTCAE.

Grau de severidade (CTCAE)	Tipo de atendimento ao paciente	Esteroides	Outras drogas imunossupressoras	Imunoterapia e abordagem subsequente
1	Ambulatorial	Não recomendado	Não recomendado	Manter
2	Ambulatorial	Esteroides tópicos ou esteroides sistêmicos orais 0,5 - 1 mg/Kg/d	Não recomendado	Suspender temporariamente (exceto doenças cutâneas ou endócrinas, onde a imunoterapia pode ser mantida)
3	Hospitalizado	Esteroides sistêmicos oral ou IV 1 - 2mg/Kg/d por 3 dias então redução para 1mg/Kg/d	Considerado para pacientes com sintomas não resolvidos após 3 - 5 dias com uso de esteróide. Consulta ao especialista.	Suspender e discutir com o paciente a retomada com base em risco/benefício
4	Hospitalizado considerando unidade de terapia intensiva	Esteróides sistêmicos IV metilprednisona 1 - 2mg/Kg/d por 3 dias e então reduzir para 1mg/Kg/d	Considerado para pacientes com sintomas não resolvidos após 3 - 5 dias com uso de esteróide. Consulta ao especialista.	Descontinuar permanentemente

Fonte: Kronbichler (2015)

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a revisão bibliográfica realizada é possível concluir que nos últimos anos, a imunoterapia vem sendo utilizada cada vez mais, visto que a indústria farmacêutica está investindo muito em estudos clínicos de eficácia nesta área. Juntamente com os resultados positivos de eficácia, surge o desafio da detecção precoce de eventos adversos e do manejo adequado dos IRAEs. Ao longo de toda a pesquisa de artigos, nota-se que é de interesse geral entre os oncologistas o estudo específico desses eventos adversos, uma vez que a imunoterapia é o que há de mais inovador na área oncológica atualmente.

REFERÊNCIAS

BECK, K. *et al.* Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *Journal Clinical Oncology*, pg. 2283 – 2289, 2006.

BORGHAEI, H. *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, pg. 1627 – 1639, 2015.

BRAHMER, J. *et al.* **Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer.** *N. Engl. J. Med.*, pg. 123 – 135, 2015.

CHEN, D. **Oncology meets immunology: the cancer immunity cycle.** *Immunity*, pg. 1 – 10, 2013.

CLINICAL TRIALS. 2017. **Immunotherapy/Cancer.** Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cancer&term=immunotherapy&cntry1=&state1=&recrs=>>>. Acesso em: 22 out. 2017.

DUNN, G. *et al.* **The three Es of cancer immunoediting.** *Annu Rev Immunol*, pg. 329 – 360, 2004.

EGGERMONT, A. *et al.* **Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial.** *Lancet Oncology*, pg. 522 – 530, 2015.

FEHRENBACHER, L. *et al.* **Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicenter, open-label, phase 2 randomised controlled trial.** *Lancet*, 2016.

GARON, E. *et al.* **Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med.*, pg. 2018 – 2028, 2015.

HERBST, R. *et al.* **Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial.** *Lancet*, pg. 1540 – 1550, 2016.

HODI, F. *et al.* **Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.** *New England Journal Med.* England, pg. 711 – 723, 2010.

HODI, F. & OTT, P. **CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients.** *Clin Cancer Res.*, pg. 5300 – 5309, 2013.

INSTITUTE N.C. 2010. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.03 2010.** Disponível em : <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf>. Acesso em: 03 set. 2017.

JOHNSON, D. *et al.* **Survivorship in immune therapy: assessing chronic immune toxicities, health outcomes, and functional status among long-term ipilimumab survivors at a single referral center.** *Cancer Immunol. Res.*, pg. 464 – 469, 2015.

JOURNAL CLINICAL ONCOLOGY. N.D. **Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL): a pooled analysis.** England, 2015.

KAHLER, K. & WEBER, J. **A management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab.** *J. Clin. Oncol.*, pg. 2691 – 2697, 2012.

- KRONBICHLER, A. *et al.* **Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA – associated vasculitis.** *Euro Journal Clinical Invest*, pg. 346 – 368, 2015.
- KWON, E. *et al.* **Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicenter, randomised, double-blind, phase 3 trial.** *Lancet Oncol*, pg. 700 – 712, 2014.
- LARKIN, J. *et al.* **Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma.** *New England Journal Med.*, pg. 23 – 34, 2015.
- LYNCH, T. *et al.* **Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study.** *Journal Clin Oncol*, pg. 2046 – 2054, 2012.
- MELLMAN, I. *et al.* **Cancer immunotherapy comes of age.** *Nature Magazine*. England, pg. 480 – 489, 2011.
- MOTZER, R. *et al.* **Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma.** *N. Engl. J. Med.*, pg. 1803 – 1813, 2015.
- NAIDOO, J. *et al.* **Autoimmune bullous skin disorders with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and PD-L1.** *Cancer Immunol. Res*, 2016.
- NAIDOO, J. *et al.* **Pneumonitis with anti-PD-1/PD-L1 therapy.** *The European Cancer Conference; European Journal of Cancer*, 2015.
- NAIDOO, J. *et al.* **Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies.** *Ann. Oncol.* 26, pg. 2375 – 2391, 2015.
- NISHINO, M. *et al.* **Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer.** *Cancer Immunol. Res.*, pg. 289 – 293, 2016.
- O'DAY, S. *et al.* **Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study.** *Annual Oncology*, pg. 1712 – 1717, 2010.
- PEGGS, K. *et al.* **Cancer immunotherapy: co-stimulatory agonists and coinhibitory antagonists.** *Clinical Experimental Immunol*, pg. 9 – 19, 2009.
- POSTOW, M. *et al.* **Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma.** *New England Journal Med.* England, pg. 2006 – 2017, 2015.
- POSTOW, M. **Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects.** *American Society of Clinical Oncology education book/ ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting*, pg. 76 – 83, 2015.
- ROBERT, C. *et al.* **Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma.** *New England Journal Med.* England, pg. 2517 – 2526, 2011.

ROBERT, C. *et al.* **Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation.** *New England Journal Med.* England, pg. 320 – 330, 2015.

ROBERT, C. *et al.* **Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma.** *New England Journal Med.* England, pg. 2521 – 2532, 2015.

ROSENBERG, J. *et al.* **Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicenter, phase 2 trial.** *Lancet*, 2016.

RYDER, M. *et al.* **Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution.** *Endocr. Relat. Cancer*, pg. 371 – 381, 2014.

SARNAIK, A. *et al.* **Extended dose ipilimumab with a peptide vaccine: immune correlates associated with clinical benefit in patient with resected high-risk stage IIIc/IV melanoma.** *Clinical CancerRes.*, pg. 896 – 906, 2011.

SQUIBB, B. **Opdivo (nivolumab): Immune-Mediated Adverse Reactions Management Guide 2016.** Disponível em :
<<http://www.opdivohcp.bmscustomerconnect.com/servelet/servelet.FileDownload?file=00Pi0000Hj19REAR>>. Acesso em: 03 set. 2017.

SQUIBB, B. **Yervoy (Ipilimumab), immune-mediated adverse reaction management guide**, 2011.

TOPALIAN, S. *et al.* **Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer.** *N Engl J Med*, pg. 2443 – 2454, 2012.

WEBER, J. *et al.* **Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.** *Lancet Oncology*, pg. 375 – 384, 2015.

WEBER, J. *et al.* **Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma.** *JCO*, pg. 5950 – 5956, 2008.