

Superexpressão da proteína PDL-1 nas células tumorais

A ligação PD-1/PDL-1

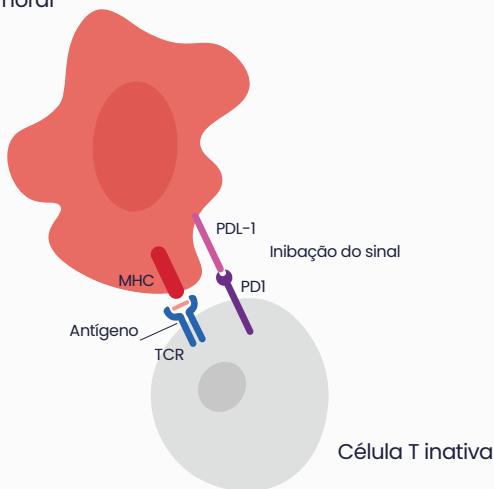
A atuação do sistema imunológico envolve, principalmente, respostas citotóxicas ou humorais por meio do reconhecimento de antígenos. Para que essa resposta imunológica aconteça, ou não, há uma série de mecanismos de regulação, alguns deles envolvendo os chamados “checkpoints imunológicos”.

Checkpoints imunológicos são receptores de membrana dos linfócitos T que, quando ligados a proteínas específicas, levam à sua apoptose. Esse mecanismo é extremamente importante por impedir que aconteça uma resposta imune contra células normais. Contudo, a produção exacerbada de proteínas ligantes aos checkpoints imunológicos e o consequente aumento da inativação das células T é um dos principais mecanismos das células tumorais para evasão do sistema imunológico.

O PD-1 (Programmed Cell Death 1) é um receptor de superfície, presente nas células T e B, que se liga, especificamente, às proteínas PDL-1 (Programmed-Death Ligand 1) e PDL-2 (Programmed-Death Ligand 2), as quais são expressas em: macrófagos, células epiteliais e outras células, dentro de condições normais.

Em alguns tipos de carcinoma, as células tumorais superexpressam a proteína PDL-1, que se liga ao PD-1 dos linfócitos T, ocasionando a inativação deles e, conseqüentemente, a manutenção das células malignas.

Célula tumoral



Mecanismo da célula tumoral para evasão do sistema imunológico por meio da ligação PD-1/PDL-1.

Superexpressão de PDL-1 em células tumorais

A superexpressão de PDL-1 se faz presente em vários tipos de carcinoma. Entre eles, estão o adenocarcinoma de transição esôfago-gástrica e os carcinomas de: cabeça e pescoço, esôfago, pulmão (do tipo “não pequenas células”, NSCLC ou CPNPC), mama, urotelial, colo uterino, bem como melanoma e alguns tipos de linfoma.

CPNPC:

O câncer de pulmão é um dos mais incidentes no mundo, sendo também responsável pelo maior número de óbitos por câncer, com uma estimativa de 1.6 milhão de mortes por ano.

Cerca de 85% dos casos de câncer de pulmão, correspondem ao tipo histológico CPNPC (ou NSCLC - Non Small Cell Lung Carcinoma), o qual é dividido em três subtipos principais: adenocarcinoma, carcinoma espinocelular e carcinoma de grandes células (ou carcinoma indiferenciado).

Os rearranjos do gene ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), as mutações do gene EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) e a expressão de PDL-1 são as assinaturas moleculares mais importantes na decisão terapêutica do CNPC, até o momento. Além da dos genes ALK, EGFR e PDL-1, outras mutações podem estar presentes nos genes KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, ROS-1, MET, TP53 e MDM2.

O tratamento para pacientes em estádios mais avançados do CPNPC ou com recidiva após quimioterapia exclusiva, pode ser feito com medicamentos imunomoduladores que atuam na ligação entre o PD-1 dos linfócitos e o PDL-1 das células tumorais impedindo o bloqueio da atividade citotóxica da célula T. Por exemplo, o Pembrolizumabe, que inibe o PD-1 e o Atezolizumabe, que se liga diretamente no PD-L1.

Carcinoma urotelial

O câncer de bexiga é uma das neoplasias mais comuns do trato urinário. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), foi responsável por 4.517 mortes no Brasil, em 2019.

O tratamento habitual se dá por cirurgia ou quimioterapia, a depender do grau de comprometimento e estágio da doença. A imunoterapia é uma alternativa de tratamento para pacientes em estágio IV que já passaram por quimioterapia e continuam com a doença em progressão, sendo indicado o tratamento à base de: Atezolizumabe, Durvalumabe, Avelumabe, Nivolumabe e Pembrolizumabe. Vale ressaltar que o carcinoma de bexiga em fase avançada e metastatizado tem opções de tratamento limitadas. Aí está a importância do advento da imunoterapia como segunda linha de tratamento ou até mesmo a primeira linha (como no caso do Pembrolizumabe e Atezolizumabe para pacientes não elegíveis à quimioterapia).

Carcinoma de mama triplo negativo

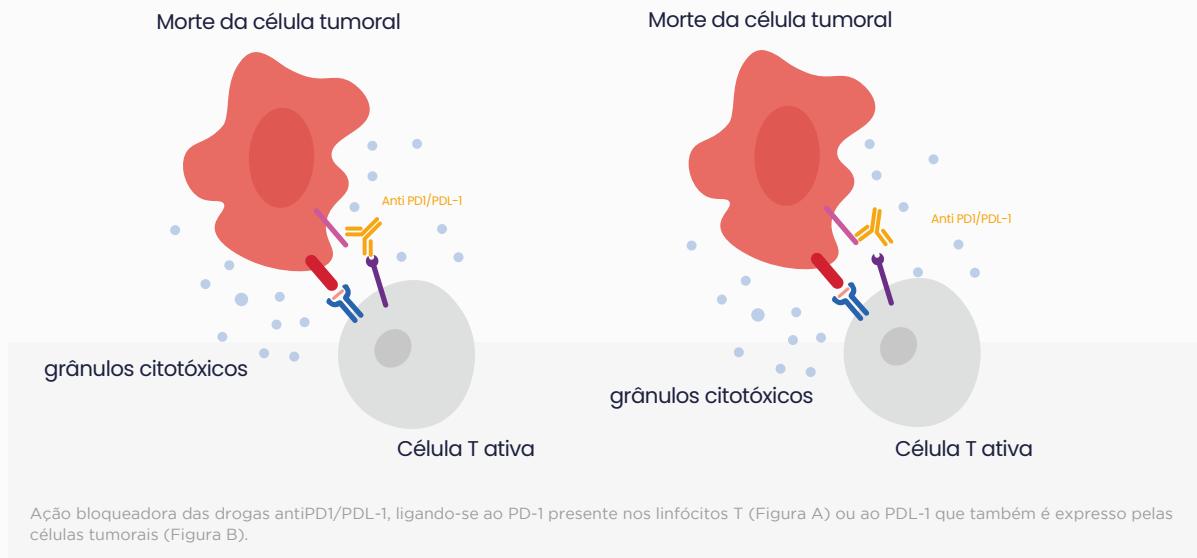
O câncer de mama é o mais incidente entre mulheres e a principal causa de morte no Brasil e no mundo. O subtipo triplo negativo é extremamente agressivo, tem uma taxa de mortalidade entre 30 e 40% e se faz mais presente em mulheres jovens. Esse tipo de carcinoma tem como característica molecular a negatividade para receptores hormonais e para a superexpressão de HER-2, além de baixa expressão de BRCA1.

Embora, inicialmente, esse tipo de câncer possa responder bem à quimioterapia tem recidiva com uma frequência maior comparado aos outros tipos de câncer de mama. Em estádios avançados, cerca de 20% dos carcinomas triplo negativo expressam PDL-1, podendo assim nesta fase ser tratado com drogas antiPD1/PDL-1. Nesses casos, é utilizado o Atezolizumabe.

Terapias-alvo no tratamento oncológico

A imunoterapia vem ganhando força no tratamento de muitos tipos de câncer devido ao uso de anticorpos monoclonais. As drogas inibidoras dos checkpoints imunológicos (ICIs - Immune Checkpoint Inhibitors) são utilizadas em 16 tipos de câncer podendo, ou não, ser combinadas a outras drogas. Elas atuam em diferentes alvos, sendo a via PD1/PDL-1 apenas um dos subtipos.

O uso de anticorpos monoclonais bloqueadores de correceptores, que têm como alvo o PD-1 ou PDL-1, vem se mostrando extremamente eficaz no tratamento de diversos tipos de câncer. Atuam impedindo a ligação PDL-1/PD-1 e, portanto, aumentando a resposta imunológica contra as células tumorais. Dessa forma, apesar de determinar um quadro grave, o perfil de superexpressão de PDL-1 em determinados tipos de câncer pode estar associado a um prognóstico mais favorável já que responde bem à essa terapia.



Hoje, há 6 medicamentos (anticorpos monoclonais do tipo IgG) antiPD1/PDL-1 aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA): Nivolumab, Pembrolizumab e Cemiplimab têm como alvo o PD-1 e Atezolizumabe, Avelumabe e Durvalumabe, ligam-se ao PDL-1, de modo que cada um deles, liga-se a diferentes epítomos.

Os medicamentos antiPD1/PDL-1 foram aprovados no tratamento de segunda linha de pacientes que pararam de responder à quimioterapia. Recentemente, o Pembrolizumabe foi aprovado para terapia de primeira linha de CPNPC metastáticos ou em estádios avançados. No Brasil, o cut off é $\geq 1\%$ de expressão de PDL-1 nas células tumorais. Ele demonstrou proporcionar um aumento de sobrevida livre de progressão da doença com menores efeitos adversos, quando comparado ao tratamento quimioterápico.

Por outro lado, segundo estudo apresentado na última Conferência Mundial de Câncer do Pulmão, a associação do Pembrolizumabe à quimioterapia à base de platina no CPNPC não demonstrou diferença na sobrevida dos pacientes.



Em agosto de 2020, foi incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) a imunoterapia à base de Nivolumabe e Pembrolizumabe, para tratamento de pacientes com melanoma metastático, devido à alta eficácia apresentada e à superioridade na eficácia, quando comparada à quimioterapia (Portaria SCTIE/MS nº 23, DE 4 DE AGOSTO DE 2020).

Existem muitas drogas que estão em fases avançadas de ensaios clínicos por diversas empresas farmacêuticas. A eficácia do tratamento e a significativa melhora da qualidade de vida dos pacientes potencializam o investimento nas pesquisas para a incorporação de novas drogas no mercado, com o objetivo de reduzir os efeitos adversos, bem como a resistência após tratamento prolongado.

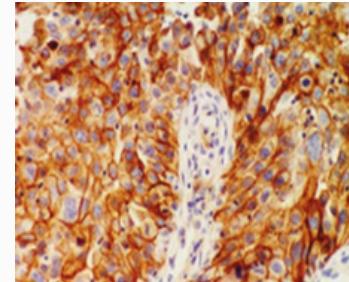
Diagnóstico e predição terapêutica

Para que os pacientes sejam direcionados a um tratamento personalizado à base de imunoterapia antiPD1/PDL-1, é necessário mensurar a expressão dessas proteínas. O FDA aprovou clones para ensaios imuno-histoquímicos que têm sido amplamente utilizados nos laboratórios para a predição de resposta à imunoterapia, auxiliando na seleção de pacientes para o tratamento. Entre eles, podemos citar: SP263 (Ventana/Roche), 22C3 (Dako) e SP142 (Ventana/Roche). A indicação de cada um dos clones é variável, considerando-se os vários tipos de carcinoma que superexpressam PDL-1 e as considerações clínicas do paciente.

A expressão de PDL-1 em células tumorais e em células do infiltrado imune é utilizada como complementação dos ensaios clínicos para drogas antiPD-1/PDL-1. Esses estudos têm demonstrado uma sensibilidade maior na detecção de PDL-1 por imuno-histoquímica nas células tumorais. Os scores são definidos pela avaliação de expressão de PDL-1 em células tumorais - Tumor Proportion Score (TPS)-, em células imunes - Immune Cells (IC) - e na combinação de ambas - Combined Positive Score (CPS).

Para cada um desses scores, há classificações de acordo com o percentual/número de células coradas. O score TPS é utilizado apenas para carcinoma de pulmão. A expressão $\geq 1\%$, determina pacientes elegíveis para tratamento de primeira linha com Pembrolizumabe. Já no score CPS, um escore ≥ 10 , determina os pacientes elegíveis. O score CPS é utilizado em vários tipos de carcinoma. Como exemplo, pode-se citar o carcinoma de células escamosas da faringe ou o adenocarcinoma de transição esôfago-gástrica.

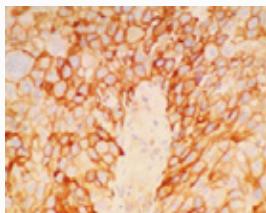
O clone SP263 tem demonstrado em diversos estudos uma performance superior, em relação aos outros clones, para detecção de expressão de PDL-1 em CPNPC. O teste é aplicável em pacientes com CPNPC elegíveis para imunoterapia com Pembrolizumabe, Durvalumabe e Nivolumabe, mas também é aplicável para pacientes com carcinoma urotelial elegíveis para tratamento com Durvalumabe.



Coloração marrom indicando positividade para PDL-1 por imuno-histoquímica (clone 22C3): TPS >50%.

O clone 22C3, apresenta resultados bem próximos aos do SP263. Por isso, pode ser considerado como seu substituto. O teste com esse clone é aplicável em pacientes com CPNPC, adenocarcinoma de esôfago & transição esôfago-gástrica, CEC de cabeça e pescoço, carcinoma & adenocarcinoma de colo uterino ou carcinoma urotelial elegíveis para imunoterapia com Pembrolizumabe.

O score CPS, é utilizado para carcinomas: urotelial, gástrico, esofágico e de colo uterino e o score TPS em carcinoma de pulmão.



Coloração marrom indicando positividade para PDL-1 por imuno-histoquímica (clone SP263): TPS>50%.

A avaliação de PDL-1 em câncer de mama do tipo triplo negativo é realizado, no Brasil, unicamente por meio do clone SP142. Para esse teste, são avaliadas as células imunes, ou seja, pelo score IC, no qual se avalia a proporção da área tumoral ocupada pelas células imunes infiltrando o tumor. O IC $\geq 1\%$ da área do tumor determina pacientes elegíveis para o tratamento com Atezolizumabe.

O DB Patologia inclui em seu portfólio o teste de PDL-1 por imuno-histoquímica, contemplando os clones: SP263, 22C3 e SP142. Conheça esse e outros exames relacionados:

CÓD.DB	EXAME
PDL-1	Imuno-histoquímica para PDL-1 (clones: SP263, 22C3 e SP142)
AALK	Imuno-histoquímica para ALK (clone D5F3)
ALKEF	Inversão e translocação ALK/EML4, por FISH
EGFR	Estudo de mutações do gene EGFR
BRAF	Pesquisa da mutação V600E do gene BRAF
KRAS	Pesquisa de mutações no gene KRAS
ROS1F	Translocação ROS1, por FISH
METF	Amplificação MET, por FISH
MDM2F	Amplificação MDM2, por FISH
RETf	Rearranjo RET, por FISH

Referências

- AMERICAN CANCER SOCIETY. Immune checkpoint inhibitors and their side effects. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment>. Acesso em: ago. 2021.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Bladder cancer. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer.html> Acesso em: ago. 21.
- GOMES, Juliana Martins. Imunoterapia sistêmica no carcinoma de bexiga avançado e metastatizado. 2019. Tese (Mestrado em Medicina). Ciências da Saúde, Universidade de Beira Interior, Covilhã, maio 2019.
- GUO, H. et al. Comparison of three methods using the FDA- approved 22C3 immunohistochemistry assay to evaluate PD-L1 expression in breast cancer and their association with clinicopathologic factors. *Breast Cancer Research*, jun. 2020, v. 23 e 22, n. 1, n. 69.
- FRANZIN, Rossana et al. The use of immune checkpoint inhibitors in oncology and the occurrence of AKI: Where do we stand?. *Frontiers in Immunology*, out. 2020, n. 11.
- LARTIGUE, J. A New Generation of Drugs Targeting PD-1/PD-L1 Takes Shape in Oncology. *OncoLive*, jun. 2020, v. 21, n. 11.
- O'MALLEY, D. P. et al. Immunohistochemical detection of PDL-1 among diverse human neoplasms in a reference laboratory: observations based upon 62,896 cases. *National Library of Medicine (NIH)*, jul. 2019, v. 32, n. 7, p. 929-942.
- PDL-1 Testing & Scoring: PD-L1 Expression Testing Information. KEYTRUDA®: (pembrolizumab) HCP. Disponível em: [keytrudahcp.com](https://www.keytruda.com). Acesso em: ago. 2021.
- TSIMAFEYEU, I. et al. Agreements between PDL1 immunohistochemistry assays and polymerase chain reaction in non small lung cancer: CLOVER comparison study. *National Library of Medicine (NIH)*, mar. 2020, v. 10, n. 1, p. 3928.
- ONCOLOGIA BRASIL. Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia à base de Platina no CPNPC recorrente EGFR/ALK-positivo. Disponível em: <https://oncologiabrasil.com.br/pembrolizumabe-em-combinacao-com-quimioterapia-a-base-de-platina-no-cpnpc-recorrente-egfralk-positivo/> Acesso em: set/2021

Saiba mais

✉ sac.patologia@dbdiagnosticos.com.br
☎ 08006430376