



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
CURSO DE MEDICINA

Patrick Froelich Meldola

**Quimioimunoterapia Neoadjuvante com Inibidores de PD-1/PD-L1 versus
Quimioterapia Isolada para Câncer de Pulmão Não Pequenas Células
Ressecável Estágio IB-III: Uma Revisão Sistemática e Metanálise**

Florianópolis
2023

Patrick Froelich Meldola

**Quimioimunoterapia Neoadjuvante com Inibidores de PD-1/PD-L1 versus
Quimioterapia Isolada para Câncer de Pulmão Não Pequenas Células
Ressecável Estágio IB-III: Uma Revisão Sistemática e Metanálise**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Mariangela Pimentel Pincelli

Florianópolis

2023

Meldola, Patrick Froelich

Quimioimunoterapia Neoadjuvante com Inibidores de PD-1/PD-L1 versus Quimioterapia Isolada para Câncer de Pulmão Não Pequenas Células Ressecável Estágio IB-III : Uma Revisão Sistemática e Metanálise / Patrick Froelich Meldola ; orientadora, Mariangela Pimentel Pincelli, 2023.

48 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Medicina, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Câncer de pulmão. 3. Quimioimunoterapia. 4. Quimioterapia. I. Pincelli, Mariangela Pimentel. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. III. Título.

Patrick Froelich Meldola

**Quimioimunoterapia Neoadjuvante com Inibidores de PD-1/PD-L1 versus
Quimioterapia Isolada para Câncer de Pulmão Não Pequenas Células Ressecável
Estágio IB-III: Uma Revisão Sistemática e Metanálise**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Medicina e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina

Florianópolis, 12 de dezembro de 2023.



Coordenação do Curso

Banca examinadora



Profa. Dra. Mariangela Pimentel Pincelli
Orientadora



Profa. Dra. Leila John Marques Steidle
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof. Dr. Fabio May da Silva
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023.

Este trabalho é dedicado a meus pais, Clarice Froelich e Osni Meldola, por sempre me apoiarem nos estudos e em todos os momentos da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, meus pais e toda minha família por sempre me fornecerem força para seguir em frente.

Agradeço à professora doutora Mariangela pela orientação que tornou esse trabalho possível.

Agradeço aos professores doutores Leila e Fabio pela honrosa participação em banca.

Agradeço a meus colegas Otávio, Pablo e Erick pelo auxílio técnico.

Agradeço ao doutor Rhanderson por fornecer o conhecimento imensurável sobre metanálises.

Agradeço a meus amigos Dynael, Coxa, Maicom e Cadu pelos momentos de alegria e risada que tornaram o desenvolvimento do trabalho muito mais leve.

RESUMO

Introdução: Quimioimunoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1 já demonstrou benefícios em câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) irresssecável. Recentemente, o uso desse tratamento para CPNPC mais precoce e ressecável apontou resultados promissores. **Objetivo:** Realizar uma metanálise de estudos sobre quimioimunoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1 para o tratamento de CPNPC. **Métodos:** Para a realização da metanálise, foi realizada uma busca nos bancos de dados do PubMed, EMBASE e Cochrane por estudos clínicos randomizados comparando quimioimunoterapia neoadjuvante com inibidores de PD-1/PD-L1 versus quimioterapia neoadjuvante isolada em pacientes com CPNPC ressecável. A sobrevida livre de eventos (SLE) foi definida como ausência de qualquer progressão ou recorrência da doença ou morte. A resposta patológica completa (RPC) foi definida como a ausência de células tumorais viáveis no tumor e linfonodos analisados. O software Review Manager 5.4 foi utilizado para análise estatística. Análises de subgrupos foram realizadas de acordo com o estágio da doença. **Resultados:** Um total de 2535 paciente oriundos de seis estudos foram incluídos, dos quais 1278 (50,4%) receberam quimioimunoterapia e 1497 (70,2%) eram do sexo masculino. O tempo de seguimento variou de 11,7 a 29,5 meses. A média de idade dos participantes era de 61,2±9,4 anos, 1806 (84,7%) eram tabagistas ou ex-tabagistas, e 1925 (75,9%) possuíam CPNPC estágios IIIA-B. A SLE total (HR 0,56; IC 95% 0,48-0,67; p<0,01), SLE de estágios IB-II (HR 0,73; IC 95% 0,54-0,98; p=0,04), SLE de estágios IIIA-B (HR 0,53; IC 95% 0,46-0,62; p<0,01) e RPC (RR 5,70; IC 95% 3,55-9,15; p<0,01) foram significativamente superiores em pacientes tratados com quimioimunoterapia neoadjuvante. Ainda, o número de pacientes que foram submetidos à ressecção cirúrgica (RR 1,04; IC 95% 0,97-1,11; p=0,23) ou que apresentaram eventos adversos de grau 3 ou superior (RR 1,08; IC 95% 0,95-1,22; p=0,20) não foi estatisticamente distinto entre os dois grupos. **Conclusão:** Em pacientes com CPNPC ressecável, quimioimunoterapia neoadjuvante com inibidores de PD-1 ou PD-L1 apresentou sobrevida livre de eventos superior à quimioterapia neoadjuvante isolada, sem aumento da incidência de eventos adversos graves ou prejuízo à indicação cirúrgica. A maturação de estudos recentes deve confirmar esses resultados.

Palavras-chave: câncer de pulmão não pequenas células; quimioimunoterapia neoadjuvante; quimioterapia neoadjuvante.

ABSTRACT

Introduction: Chemoimmunotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors has shown benefits for non-resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC). Recently, the use of this treatment for earlier, resectable stages of NSCLC reported promising results. **Objective:** To perform a meta-analysis on chemoimmunotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors for NSCLC. **Methods:** For this meta-analysis, PubMed, EMBASE, and Cochrane databases were searched for randomized controlled trials comparing neoadjuvant chemoimmunotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors versus neoadjuvant chemotherapy alone for resectable NSCLC. Event-free survival (EFS) was defined as the absence of any disease progression, disease recurrence, or death. Pathological complete response (pCR) was defined as the absence of viable tumor cells in the resected tumor and lymph nodes. Review Manager 5.4 was used for statistical analysis. Subgroup analysis was performed according to disease stage. **Results:** A total of 2,535 patients from six studies were included, of whom 1,278 (50.4%) were treated with chemoimmunotherapy and 1,497 (70.2%) were male. Follow-up time ranged from 11.7 to 29.5 months. The mean age was 61.2±9.4 years, 1,806 (84.7%) had a known smoking history, and 1,925 (75.9%) presented with stage IIIA-B NSCLC. Total EFS (HR 0.56; 95% CI 0.48-0.67; p<0.01), stage IB-II EFS (HR 0.73; 95% CI 0.54-0.98; p=0.04), stage IIIA-B EFS (HR 0.53; 95% CI 0.46-0.62; p<0.01), and pCR (RR 5.70; 95% CI 3.55-9.15; p<0.01) were significantly improved in patients treated with neoadjuvant chemoimmunotherapy. Additionally, the number of participants who underwent surgical resection (RR 1.04; 95% CI 0.97-1.11; p=0.23) or had grade 3 or higher adverse events (RR 1.08; 95% CI 0.95-1.22; p=0.20) did not significantly differ between groups. **Conclusion:** In patients with resectable NSCLC, neoadjuvant chemoimmunotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors improved EFS as compared to chemotherapy alone without increasing serious adverse events or imperiling surgical indication. Maturation of recent trials should reinforce these results.

Keywords: non-small-cell lung cancer; neoadjuvant chemoimmunotherapy; neoadjuvant chemotherapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALK	<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>
95% CI	<i>95% confidence interval</i>
Chi ²	<i>Chi-squared</i> (Qui-quadrado)
CPNPC	Câncer de pulmão não pequenas células
df	Degrees of freedom (Graus de liberdade)
DP	Desvio-padrão
EAGs	Eventos adversos graves
EAIM	Eventos adversos imunomediados
ECRs	Estudos clínicos randomizados
EFS	<i>Event-free survival</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
GRADE	<i>Grading quality of evidence and strength of recommendations</i> (Classificação da qualidade da evidência e da força das recomendações)
HR	<i>Hazard ratio</i> (Taxa de eventos no tempo)
I ²	Índice de heterogeneidade
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IV	<i>Inverse-variance</i> (Variância inversa)
log	Logaritmo
M-H	Mantel-Haenszel
n	Número
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	Não disponível
NSCLC	Non-small-cell lung cancer
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis</i> (Itens de Relatório Preferidos para Revisão Sistemática e Metanálise)
RoB 2	<i>Risk of Bias 2</i> (Risco de Vieses 2)
RPC	Resposta patológica completa
RPM	Resposta patológica maior
RR	<i>Risk ratio</i> (Risco relativo)
SE	<i>Standard error</i> (Erro padrão)

SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida livre de eventos
Tau ²	<i>Tau-squared</i> (Tau-quadrado)
Z	<i>Test for overall effect</i> (Teste de efeito geral)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	MÉTODOS.....	13
2.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	13
2.2	DESFECHOS.....	13
2.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	14
2.4	CONTROLE DE QUALIDADE.....	14
2.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	14
3	RESULTADOS	15
4	DISCUSSÃO.....	20
5	CONCLUSÃO	24
	APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA	29
	APÊNDICE B – REGISTRO PROSPECTIVO DO PROSPERO	30
	APÊNDICE C – GRÁFICOS E TABELAS SUPLEMENTARES	35
	APÊNDICE D – CHECKLIST PRISMA.....	47

1 INTRODUÇÃO

Globalmente, o câncer de pulmão é a segunda neoplasia mais incidente e também é a responsável pelo maior número de mortes por câncer no mundo (1). Mais de 80% dos casos correspondem ao tipo histológico de não-pequenas células (2). A alta mortalidade é explicada principalmente pelo número diminuto de casos diagnosticados em estágio precoce e ressecável (3). Atualmente, a ressecção cirúrgica é a primeira linha de tratamento curativo para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) em estágio inicial e sem contraindicações ao procedimento (4). No entanto, uma proporção substancial dos pacientes desenvolve recorrência da doença após a cirurgia (5), normalmente pela presença de micrometástases (5), levando a um pior prognóstico e sendo a maior causa de morte após a ressecção tumoral (6–8).

A implementação de quimioterapias neoadjuvante e adjuvante teve como objetivo aumentar as chances de ressecção total da neoplasia e eliminar micrometástases, dessa forma reduzindo a incidência de recorrência do câncer. Porém, as quimioterapias neoadjuvante e adjuvante demonstraram um aumento de sobrevida de apenas 5% e 4%, respectivamente, em comparação à cirurgia isolada (9,10).

Inibidores de PD-1/PD-L1 detêm o potencial de aprimorar a resposta de células T contra antígenos tumorais e melhorar a detecção e destruição de micrometástases distantes do sítio neoplásico inicial, dessa forma reduzindo a recorrência pós-cirúrgica da doença (11). A imunoterapia neoadjuvante com inibidores de PD-1/PD-L1 revelou resultados promissores em pacientes com CPNPC irresssecável não metastático (12), atraindo a atenção do corpo científico, que passou a ter interesse em testar esse tratamento também em casos de CPNPC ressecável. Os ensaios clínicos recentemente publicados NADIM-II, CheckMate 816, KEYNOTE-617 e outros semelhantes (13–17) tiveram resultados otimistas ao analisarem quimioimunoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1 para CPNPC estágios IIIA-B em comparação com quimioterapia isolada. Todavia, esse benefício para estágios mais precoces permaneceu desconhecido. Felizmente, com a publicação do estudo AEGEAN (18), uma análise da eficácia da quimioimunoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1 para CPNPC em estágios mais precoces, tais como estágios IB-II, finalmente se tornou factível. Dessa forma, esta meta-análise tem como objetivo principal juntar

e sumarizar estudos que comparem quimioimunoterapia neoadjuvante com inibidores de PD-1/PD-L1 versus quimioterapia isolada em pacientes com CPNPC ressecável e que apresentem desfechos de sobrevida livre de eventos, resposta patológica completa, proporção de pacientes submetidos à cirurgia de ressecção tumoral e/ou eventos adversos.

2 MÉTODOS.

2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Somente estudos que atendessem a todos os seguintes critérios de elegibilidade foram incluídos nesta metanálise: (1) estudos clínicos randomizados (ECRs); (2) comparando quimioimunoterapia neoadjuvante com inibidores de PD-1/PD-L1 versus quimioterapia neoadjuvante isolada; (3) em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células não metastático e ressecável. Estudos com populações sobrepostas, sem um grupo controle ou com comparações diretas de inibidores de PD-1/PD-L1 foram excluídos. Terapia adjuvante concomitante, mas não exclusiva, à neoadjuvância não foi um critério de exclusão. Ademais, os estudos foram incluídos apenas se fornecessem informações sobre algum dos desfechos de interesse, que incluíam: (1) sobrevida, (2) recorrência da doença e (3) resposta patológica.

2.2 DESFECHOS

O desfecho primário era a sobrevida, medida pela sobrevida livre de eventos (SLE). A SLE foi definida como o tempo passado desde a randomização até a primeira ocorrência de progressão ou recorrência da neoplasia ou morte. Ainda, análises de subgrupos foram realizadas de acordo com o estadiamento, histologia e nível de expressão de PD-L1 tumoral.

Desfechos secundários incluíam o (1) número de pacientes submetidos à cirurgia; (2) resposta patológica maior (RPM), definida como $\leq 10\%$ de células tumorais viáveis no tumor e linfonodos analisados; (3) resposta patológica completa (RPC), definida como ausência de células tumorais viáveis no tumor e linfonodos analisados; (4) eventos adversos graves (EAGs), que abrangeram qualquer evento adverso de classe 3 ou maior, segundo o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (19); e (5) qualquer evento adverso imunomediado (EAim).

2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Dois pesquisadores (P.F.M e O.T.) sistematicamente procuraram nas bases de dados do PubMed, Embase e Cochrane, desde sua data de criação até outubro de 2023, por ECRs que atendessem aos critérios de elegibilidade. Além disso, os dois pesquisadores supracitados buscaram manualmente por qualquer estudo adicional nas referências de artigos de revisão relevantes, metanálises ou ensaios não publicados. Incongruências na seleção dos estudos foram resolvidas por consenso entre os dois pesquisadores. A estratégia de busca foi desenvolvida na língua inglesa para encontrar estudos de interesse com termos que envolvessem câncer de pulmão e seus sinônimos, inibidores de PD-1/PD-L1, terapia neoadjuvante e estudos clínicos randomizados. A versão completa da estratégia de busca encontra-se no Apêndice A.

Dois pesquisadores (O.T. e E.S.), de forma independente, extraíram os dados dos estudos incluídos seguindo critérios de busca acima definidos. Incongruências na extração de dados foram solucionadas por consenso entre os pesquisadores. O protocolo desta metanálise foi registrado prospectivamente na plataforma *PROSPERO* em 12 de outubro de 2023, sob o protocolo de ID CRD42023468613, disponível no Apêndice B.

2.4 CONTROLE DE QUALIDADE

Para avaliar o risco de vieses, foi utilizada a segunda versão da *Cochrane Risk of Bias assessment tool for randomized studies (RoB 2)* (20). Dois pesquisadores (P.G.M. e E.S.), de forma independente, avaliaram o risco de vieses. A análise de um terceiro pesquisador (P.F.M.) foi utilizada para resolver dissonâncias. A ferramenta *Robvis* foi utilizada para criar a figura de avaliação do risco de vieses do RoB 2 (21). Os mesmos três pesquisadores completaram a ferramenta GRADE para avaliação da qualidade dos desfechos da metanálise. (22,23).

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

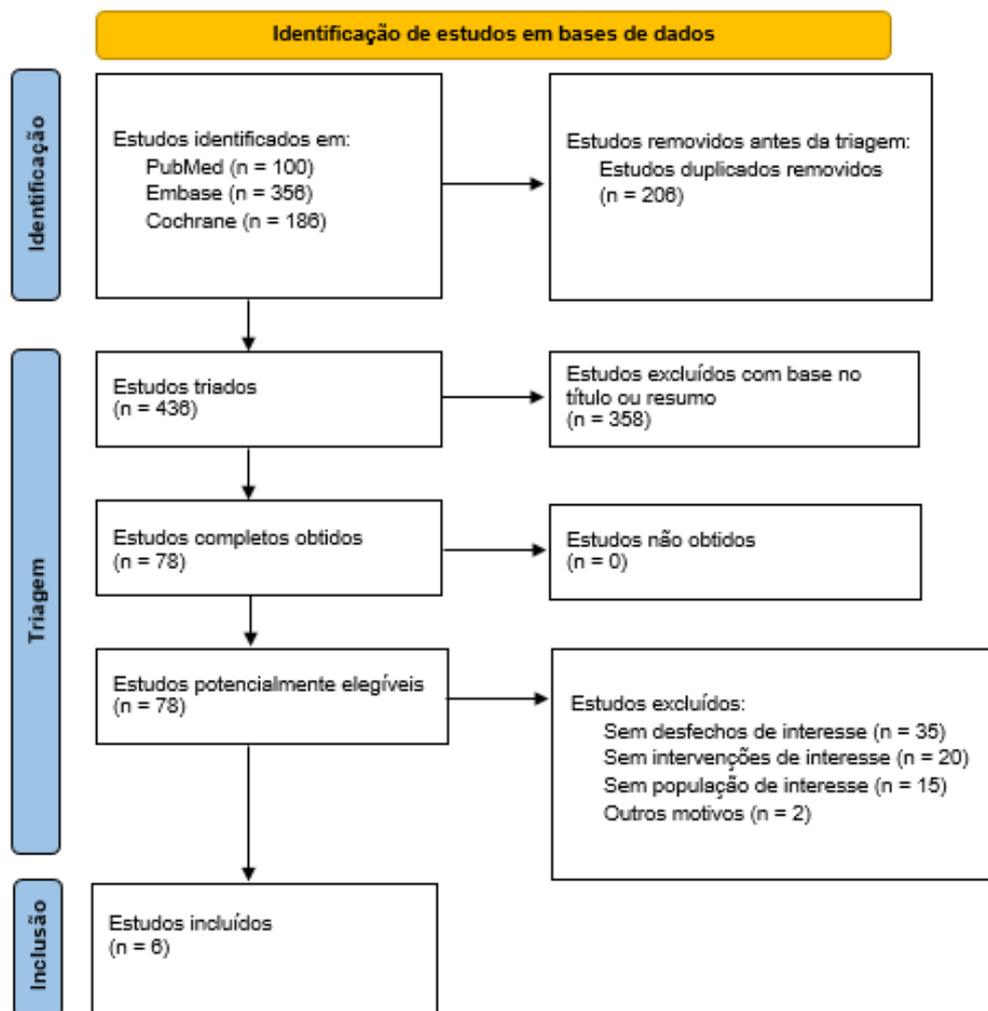
Esta metanálise foi conduzida conforme as diretrizes do *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions* e relatado conforme orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA)* (24,25). O software *Microsoft Excel 2013* foi escolhido para a tabulação de dados. Quando possível, os dados foram extraídos com a medida de associação de *hazard ratio* (HR)

para preservar a relação de temporalidade dos desfechos de cada estudo. *Hazard ratios* e *risk ratios* (RR) agrupados com intervalos de confiança (IC) de 95% e o modelo de efeito randômico de DerSimonian e Laird foram utilizados para comparar os efeitos dos tratamentos em desfechos categóricos. A heterogeneidade foi avaliada com os testes estatísticos I^2 e *Cochran's Q*; valores de $P < 0.1$ ou $I^2 > 25\%$ foram considerados significativos para heterogeneidade, cuja fonte foi investigada pela análise crítica dos pesquisadores. O método de estimativa de quantis foi utilizado para calcular as médias e desvios-padrões das amostras (26). A análise de sensibilidade para cada desfecho foi realizada por meio da remoção sistemática de cada ECRs dos resultados agrupados. Os softwares *Review Manager 5.4* (Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) e *The R Project for Statistical Computing* foram utilizados para a análise estatística.

3 RESULTADOS

A busca na literatura gerou 642 resultados. Após a remoção dos duplicados e não relacionados com os critérios de elegibilidade, 78 estudos foram selecionados para revisão completa. Conforme os critérios de inclusão e exclusão preestabelecidos, um total de seis estudos contendo 2535 pacientes foram incluídos nesta metanálise, dos quais 1278 (50,4%) foram tratados com quimioimunoterapia neoadjuvante com inibidores de PD-1/PD-L1. Todos os estudos utilizaram esquemas quimioterápicos à base de platina. Com exceção de um ensaio clínico, todos implementaram esquemas de adjuvância similares à fase de neoadjuvância. A Figura 1 destaca o processo de identificação dos resultados e razões de inclusão ou exclusão de estudos revisados por completo.

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA da triagem e seleção de estudos.



As características da população estudada são apresentadas na Tabela 1. Dentre todos os pacientes incluídos, 1925 (75,9%) apresentaram-se com CPNPC estágios IIIA-B, 595 (23,5%) com CPNPC estágio II, e 10 (<0,1%) com CPNPC estágio IB. A média de idade dos participantes foi de 61,2±9,4, e o período de seguimento variou de 11,7 a 29,5 meses. Do total, 1497 (70,2%) pacientes eram do sexo masculino, e 1806 (84,7%) eram tabagistas ou ex-tabagistas.

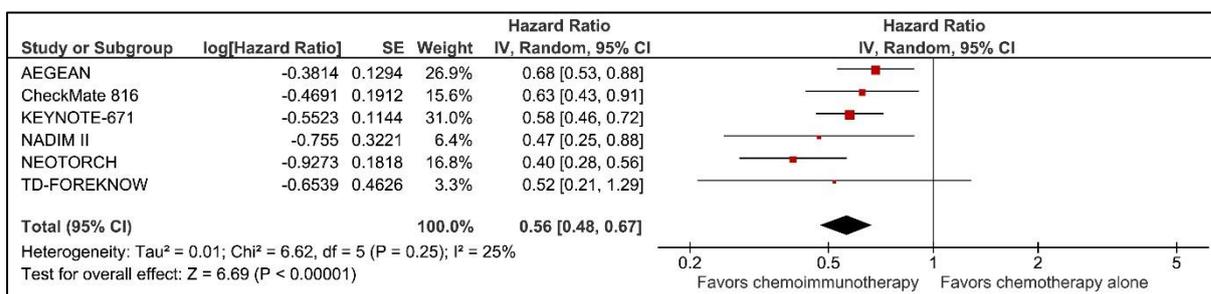
Tabela 1. Características basais dos estudos incluídos

Estudo	Número de pacientes	Inibidor de PD-1 ou PD-L1	Seguimento médio, meses	Idade, média±DP	Estágio da doença, n (%) IB-II/IIIA-B
AEGEAN	802	Durvalumab	11.7	62.0±9.3	239 (29.8)/561 (70.0)
CheckMate 816*	358	Nivolumab	29.5	61.6±9.0	127 (35.5)/228 (63.7)
KEYNOTE-671	797	Pembrolizumab	25.2	60.3±9.7	239 (30.0)/558 (70.0)
NADIM II	86	Nivolumab	26.1	63.0±8.3	0 (0)/86 (100)
NEOSTORCH#	404	Toripalimab	18.3	ND	0 (0)/404 (100)
TD-FOREKNOW	88	Camrelizumab	14.1	59.4±8.3	0 (0)/88 (100)

*Inclusão de CPNPC estágio IB; #resumo de congresso

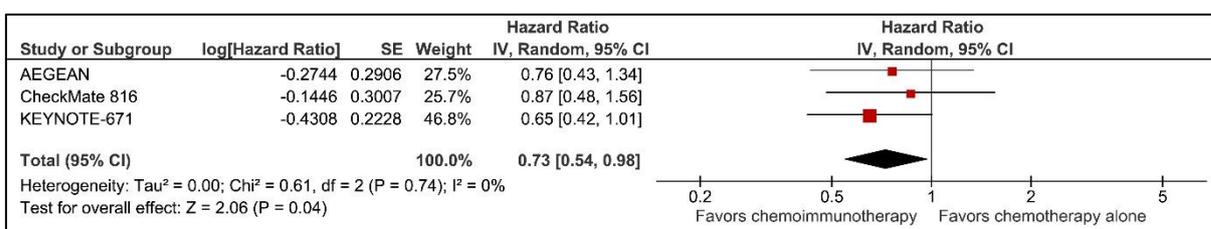
DP: desvio-padrão; n: número; ND: não disponível; PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1: Programmed cell death ligand 1.

Na análise agrupada, o grupo tratado com quimioimunoterapia demonstrou SLE total significativamente melhor quando comparada à quimioterapia isolada (HR 0,56; IC 95% 0,48-0,67; $p < 0,01$; figura 2). Análises de subgrupos determinaram que pacientes com CPNPC estágios IB-II tratados com inibidores de PD-1/PD-L1 com quimioterapia alcançaram SLE significativamente superior (HR 0,73; IC 95% 0,54-0,98; $p = 0,04$; figura 3), assim como participantes com CPNPC estágios IIIA-B (HR 0,53; IC 95% 0,46-0,62; $p < 0,01$; figura 4), em comparação à quimioterapia isolada. Resultados semelhantes foram observados favorecendo a quimioimunoterapia em relação à quimioterapia isolada nos subgrupos de SLE de CPNPC de histologia escamosa (HR 0,65; IC 95% 0,53-0,80; $p < 0,01$; figura S1); SLE de CPNPC de histologia não escamosa (HR 0,58; IC 95% 0,47-0,70; $p < 0,01$; figura S2); SLE do CPNPC com expressão de PD-L1 $< 1\%$ (HR 0,79; IC 95% 0,63-0,98; $p = 0,03$; figura S3); SLE com expressão de PD-L1 1-49% (HR 0,59; IC 95% 0,45-0,76; $p < 0,01$; figura S4); e SLE com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ (HR 0,44; IC 95% CI 0,30-0,65; $p < 0,01$; figura S5). A única análise que apresentou heterogeneidade significativa foi no subgrupo de SLE com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ ($I^2 = 30\%$).

Figura 2. Sobrevida livre de eventos (SLE) total

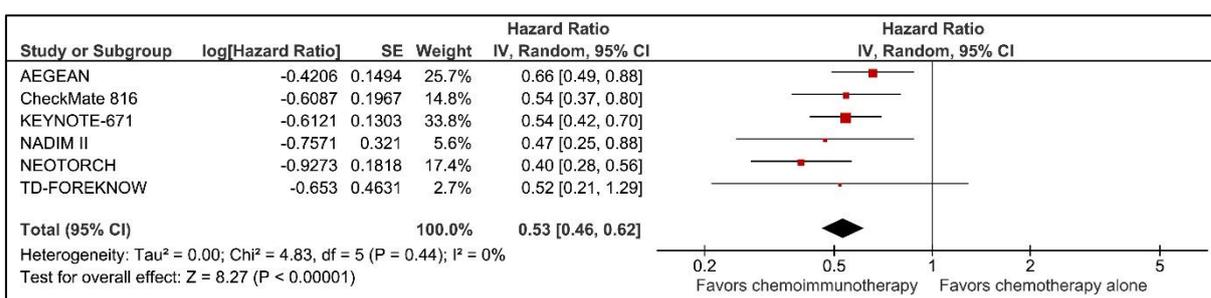
Hazard ratio: taxa de eventos no tempo; log: logaritmo; SE: erro padrão; IV: variância inversa; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

SLE total foi significativamente melhor com quimioimunoterapia. (p<0,01; I²=25%)

Figura 3. Sobrevida livre de eventos (SLE) de estágios IB-II

Hazard ratio: taxa de eventos no tempo; log: logaritmo; SE: erro padrão; IV: variância inversa; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

SLE de estágios IB-II foi significativamente melhor com quimioimunoterapia. (p=0,04; I²=0%)

Figura 4. Sobrevida livre de eventos (SLE) de estágios IIIA-B

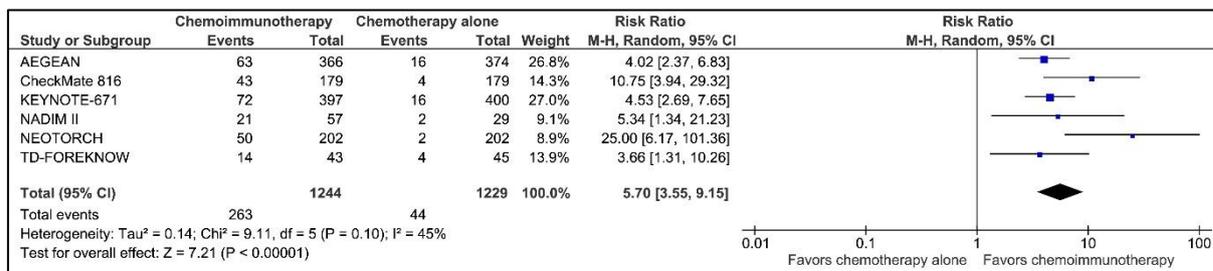
Hazard ratio: taxa de eventos no tempo; log: logaritmo; SE: erro padrão; IV: variância inversa; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

SLE de estágios IIIA-B foi significativamente melhor com quimioimunoterapia. (p<0,01; I²=0%)

Outrossim, pacientes que receberam inibidores de PD-1/PD-L1 obtiveram RPC (RR 5,70; IC 95% 3,55-9,15; p<0,01; figura 5) e RPM (RR 3,54; IC 95% 2,71-

4,62; $p < 0,01$; figura S6) com frequência muito maior em relação ao grupo da quimioterapia isolada. Ademais, não foi detectada diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes que passaram por ressecção cirúrgica (RR 1,04; IC 95% 0,97-1,11; $p = 0,23$; figura 6). Sobre desfechos de segurança, a incidência de EAGs foi estatisticamente semelhante entre os grupos (RR 1,08; IC 95% 0,95-1,22; $p = 0,24$; figura S7), porém uma maior proporção de pacientes que recebeu quimioimunoterapia reportou EAim (RR 2,34; IC 95% 1,66-3,30; $p < 0,01$; figura S8). Finalmente, a heterogeneidade foi significativamente elevada para RPC ($I^2 = 45\%$), RPM ($I^2 = 47\%$), proporção de pacientes que passaram por ressecção cirúrgica ($I^2 = 50\%$), EAGs ($I^2 = 32\%$) e EAim ($I^2 = 61\%$).

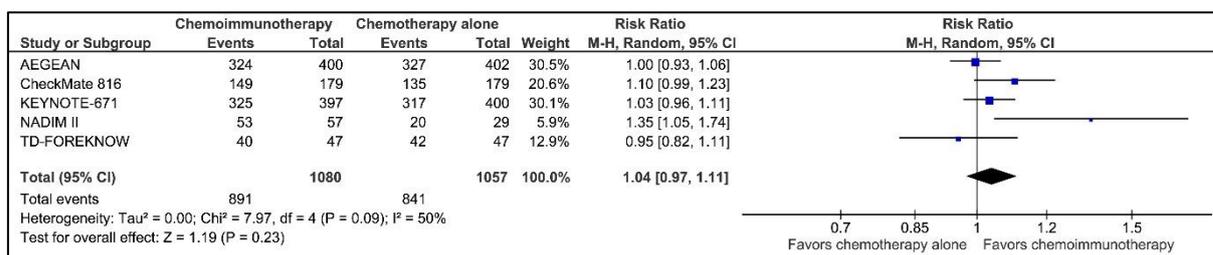
Figura 5. Resposta patológica completa (RPC)



Risk ratio: risco relativo; M-H: Mantel-Haenszel; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

RPC foi significativamente mais frequente com quimioimunoterapia. ($p < 0,01$; $I^2 = 45\%$)

Figura 6. Proporção de pacientes submetidos à cirurgia



Risk ratio: risco relativo; M-H: Mantel-Haenszel; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

A proporção de pacientes submetidos à cirurgia de ressecção não foi significativamente diferente entre os grupos. ($p = 0,23$; $I^2 = 50\%$)

A Figura S9 e a Tabela S1 destacam a avaliação da qualidade de cada ECR incluído nesta metanálise. A maioria dos desfechos foram julgados como de alta confiança na avaliação GRADE, disponível no Apêndice C. Na análise de sensibilidade, os resultados para SLE em estágios IB-II e SLE com expressão de PD-L1 < 1% ficaram estatisticamente similares entre os grupos ao se remover o estudo AEGEAN ou KEYNOTE-671 da análise agrupada. Não foram observadas mudanças nos resultados com a análise de sensibilidade de SLE total, outros subgrupos de SLE, RPC, RPM, proporção de pacientes que passaram por ressecção cirúrgica ou eventos adversos. Quanto à análise da heterogeneidade, (1) esta ficou insignificante para a RPC e a RPM com a remoção do estudo NEOTORCH; (2) a heterogeneidade de EAGs e EAim também deixou de ser significativa com a remoção do ensaio TD-FOREKNOW; (3) a heterogeneidade da análise da proporção de pacientes submetida à cirurgia seguiu esta mesma tendência com a remoção do estudo NADIM-II, (4) assim como também o fez a heterogeneidade da SLE do CPNPC com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ após a retirada do ensaio CheckMate 816. Nenhum viés de publicação foi detectado na avaliação visual dos gráficos em funil, disponíveis no Apêndice C (figuras S10-S21).

4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática e metanálise de seis estudos e 2535 participantes comparou quimioimunoterapia neoadjuvante com inibidores de PD-1/PD-L1 versus quimioterapia neoadjuvante isolada para determinar o melhor esquema terapêutico para CPNPC ressecável. Os principais achados foram: (1) Pacientes que receberam inibidores de PD-1/PD-L1 com quimioterapia obtiveram melhores sobrevida livre de eventos (SLE) total (HR 0,56; $p < 0,01$), SLE em estágios IIIA-B (HR 0,53; $p < 0,01$) e SLE em estágios IB-II (HR 0,73; $p = 0,04$), assim como RPC (RR 5,70; $p < 0,01$) significativamente superior, quando comparados à quimioterapia neoadjuvante isolada; além disso, (3) a incidência de eventos adversos graves (EAGs) (RR 1,08; $p = 0,20$) não foi estatisticamente diferente entre os grupos. Todas as análises de subgrupos favoreceram o uso de quimioimunoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1, e a escolha do tratamento não influenciou a factibilidade da cirurgia (RR 1,04; $p = 0,23$).

Dessa forma, este trabalho acrescenta novas informações a respeito de CPNPC em estágios mais iniciais, apresenta análises de subgrupos com manutenção

do benefício favorecendo a quimioimunoterapia e incluiu estudos primários de ótima qualidade, permitindo uma alta confiabilidade da metanálise. Apesar da heterogeneidade significativa observada em alguns desfechos, os pesquisadores acreditam que essa heterogeneidade seja oriunda de diferenças populacionais e farmacológicas das drogas testadas entre os ensaios clínicos analisados, não comprometendo a validade dos achados nem criando um viés relevante.

Além de acrescentar as novas informações supracitadas, muitos dos resultados desta metanálise também são consistentes com estudos anteriores e diretrizes atuais. A última diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda que todos os pacientes com CPNPC com acometimento linfonodal ou maior que 4 cm devem ser avaliados para um protocolo de neoadjuvância, recomendando o esquema de nivolumab com quimioterapia à base de platina para pacientes elegíveis e sem contraindicações ao uso de inibidores de *checkpoint* imunológico (27). O *American Joint Committee on Cancer* emitiu uma recomendação semelhante, aconselhando quimioimunoterapia neoadjuvante para todos os pacientes com CPNPC estágios IB-III A. No entanto, terapia neoadjuvante não deve ser utilizada para induzir ressecabilidade em pacientes sem critérios para tal na avaliação inicial (27).

Diversos ECRs anteriores comparando inibidores de PD-1/PD-L1 com quimioterapia versus quimioterapia isolada para CPNPC irresssecável demonstraram melhor sobrevida livre de progressão (12,28–31) e sobrevida global (SG) (28,29) no grupo submetido à quimioimunoterapia. Dessa forma, recentemente, o uso de inibidores de PD-1/PD-L1 como uma opção de tratamento para neoplasias mais precoces também passou a ser extensivamente estudado. Nesta metanálise, a SLE superior observada em todos os subgrupos ampara o uso de inibidores de PD-1/PD-L1 com quimioterapia ao invés de quimioterapia isolada em CPNPC estágios IB-III B, independentemente do tipo histológico e níveis de expressão de PD-L1 tumoral (32). Apesar de análise de sensibilidade mostrar ausência de significância estatística em alguns subgrupos, os pesquisadores julgam que isso ocorra devido à pequena amostra, e não por vieses metodológicos. No entanto, a aplicabilidade dos resultados para CPNPC estágio IB deve ser interpretada cautelosamente, dada a reduzida quantidade de pacientes com estágio IB no subgrupo de SLE estágios IB-II (10 pacientes; 0,2% do subgrupo). Além disso, teoriza-se que o benefício dos inibidores de PD-1/PD-L1 de forma independente da expressão de PD-L1 ocorra por mudanças

do tecido tumoral com o tratamento e também pela expressão variada de PD-L1 em diferentes seções da mesma neoplasia (33,34).

A maioria dos ECRs incluídos nesta metanálise excluíram pacientes conhecidamente portadores de translocações de ALK ou mutações de EGFR (13,14,16,18). As diretrizes da NCCN recomendam testagem do nível de expressão de PD-L1, mutações de EGFR e rearranjos de ALK antes da administração de quimioimunoterapia neoadjuvante, pois a presença desses *drivers* oncogênicos foi associada com menor benefício ao uso de inibidores de PD-1/PD-L1 (27,35). Essa evidência é derivada principalmente de resultados de estudos avaliando imunoterapia neoadjuvante em CPNPC metastático (27,36–39). O registro IMMUNOTARGET investigou pacientes com CPNPC metastático e mutações *driver* tratados com monoimunoterapia e reportou uma taxa de resposta objetiva muito baixa, especialmente em pacientes com mutações de ALK (40). O estudo ADAURA evidenciou excelente eficácia de osimertinib adjuvante, em comparação a placebo, em pacientes com CPNPC e mutação de EGFR (HR de recorrência da doença ou morte 24 meses após a randomização 0,20; IC 99,12% 0,14-0,30; $p < 0,01$) (41). Em seguida, o ensaio CAURAL avaliou a adição de durvalumab ao osimertinib em pacientes com CPNPC avançado e exibiu uma incidência de EAGs muito maior no grupo da terapia combinada (53%) em comparação à monoterapia com osimertinib (8%), levando ao término precoce do estudo (42). Portanto, a terapia-alvo adjuvante sem inibidores de *checkpoint* imunológico foi estabelecida como o tratamento de primeira linha para pacientes com CPNPC e mutação *driver* (27,40–42). ECRs aferindo o uso de terapia-alvo neoadjuvante também estão em andamento (43,44).

Apesar da superioridade notável da RPC, RPM e SLE da quimioimunoterapia em relação à quimioterapia isolada nesta metanálise, esses são todos desfechos substitutos não universalmente validados para SG em pacientes com CPNPC. Porém, considerando que ECRs avaliando tratamentos de CPNPC são substancialmente dispendiosos e carecem de pelo menos uma década para apresentar resultados de SG, a utilização desses desfechos substitutos possui aplicabilidade prática para agilizar a aprovação de drogas em órgãos regulatórios e sua introdução na prática clínica, um processo crucial no atual contexto de desenvolvimento exponencial de novos medicamentos (32,45). Por exemplo, embora a utilização de exames de imagem tenha protagonismo em avaliar a eficácia dos novos tratamentos, a avaliação da resposta clínica com métodos imagenológicos não possui uma correlação acurada

com resposta patológica ou sobrevida (46). Dessa forma, é necessário prudência até que resultados de SG de todos os estudos incluídos nesta metanálise estejam disponíveis.

Tendo em vista que a maioria dos ECRs incluídos adicionaram protocolos de imunoterapia adjuvante com ou sem quimioterapia nos grupos que receberam inibidores de PD-1/PD-L1, surge a dúvida a respeito do papel da eficácia relativa da neoadjuvância e adjuvância nos resultados analisados. Por mais que as contribuições relativas de cada uma não possam ser diretamente calculadas, comparações entre estudos apenas com componente imunoterápico adjuvante (47,48) versus imunoterapia perioperatória (neoadjuvância e adjuvância) (13,16–18) mostraram benefícios similares (18), com uma possível superioridade de regimes perioperatórios. Uma análise *post-hoc* do ensaio NADIM-II revelou melhor sobrevida em pacientes que receberam esquema perioperatório (14). Os ECRs IMpower010 e PEARLS compararam inibidores de PD-1/PD-L1 adjuvantes versus placebo após quimioterapia adjuvante e indicaram melhora da sobrevida livre de doença no grupo que recebeu quimioimunoterapia (47,48). O estudo TD-FOREKNOW não realizou terapias adjuvantes e, ainda assim, demonstrou resultados superiores com quimioimunoterapia neoadjuvante, por mais que sua amostra reduzida possa comprometer essa conclusão (15). A plausibilidade biológica por trás da neoadjuvância é baseada na maior expressão de antígenos tumorais disponíveis para estimular o sistema imune (46) e controlar doença metastática (49), e uma das principais preocupações era comprometer a indicação cirúrgica dos pacientes (14,46). Todavia, esta metanálise fornece evidências que a neoadjuvância não interfere na indicação cirúrgica. Essa discussão deve chegar a uma conclusão mais concreta na presença de estudos com comparações diretas de quimioimunoterapias neoadjuvante, perioperatória e adjuvante e com maior enfoque em determinar o melhor esquema de tratamento em cada subgrupo de pacientes (17,18).

Apesar de sua segurança, considerando o perfil semelhante de EAGs entre os grupos, a quimioimunoterapia neoadjuvante apresentou uma incidência consideravelmente maior, ainda que esperada, de eventos adversos imunomediados (EAim). A principal preocupação nesse tópico é a utilização de imunossupressão, normalmente com corticosteroides, como terapia de primeira linha para EAim refratários à suspensão do medicamento e a potencial interferência na eficácia de inibidores de PD-1/PD-L1 (35,50–52). A escassez de dados clínicos sobre esse tema

deve ser abordada em estudos futuros para determinar sua implicação na prática clínica.

Esta metanálise tem limitações. Primeiro, um dos estudos incluídos é um resumo de congresso com poucos dados disponíveis, e o contato com os autores não foi bem-sucedido. Porém, espera-se que a publicação na íntegra esteja disponível no futuro próximo. Segundo, o tempo de seguimento relativamente curto dos estudos impediu a análise de parâmetros críticos, como SG, que não foi disponibilizada na maioria dos ECRs. Também se espera que esses resultados sejam publicados nos próximos anos e permitam um escrutínio mais concreto dos desfechos de eficácia. Finalmente, devido ao design e apresentação dos dados dos estudos, não foi possível realizar análises de diferentes regimes adjuvantes de tratamento e suas contribuições relativas para os resultados. Ensaio futuros com comparações diretas de regimes neoadjuvantes, perioperatórios e adjuvantes fornecerão mais informações nesse tópico, direcionando-o a uma resposta mais definitiva.

5 CONCLUSÃO

Os achados desta metanálise indicam que pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ressecável tratados com quimioimunoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1 possuem melhor sobrevida livre de eventos, ou seja, menor incidência de progressão ou recorrência da neoplasia ou morte, e resposta patológica superior em comparação à quimioterapia isolada. Além disso, a quimioimunoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1 não comprometeu a indicação de cirurgia de ressecção nem aumentou a incidência de eventos adversos graves em comparação à quimioterapia isolada. Esses resultados devem ser confirmados futuramente com a disponibilização de dados de sobrevida global de estudos recentes e novos estudos comparando diferentes inibidores de PD-1/PD-L1 e regimes neoadjuvantes, perioperatórios e adjuvantes.

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
2. Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1824–32.
3. Liang Y, Wakelee HA. Adjuvant chemotherapy of completely resected early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res*. 2013;2(5):403–10.
4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2017;28(Supplement 4):iv1–21. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
5. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res*. 2014;3(4):242–9.
6. Taylor MD, Nagji AS, Bhamidipati CM, Theodosakis N, Kozower BD, Lau CL, et al. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2012;93(6):1813–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.03.031>
7. Al-Kattan K, Sepsas E, Fountain SW, Townsend ER. Disease recurrence after resection for stage I lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 1997;12(3):380–4.
8. Endo C, Sakurada A, Notsuda H, Noda M, Hoshikawa Y, Okada Y, et al. Results of long-term follow-up of patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2012;93(4):1061–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.01.004>
9. Burdett S. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet* [Internet]. 2014;383(9928):1561–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5)
10. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
11. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science* (1979). 2020;367(6477).
12. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(20):1919–29.
13. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(21):1973–85.
14. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III

- Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(6):504–13.
15. Lei J, Zhao J, Gong L, Ni Y, Zhou Y, Tian F, et al. Neoadjuvant Camrelizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Chinese Patients With Resectable Stage IIIA or IIIB (T3N2) Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2023;(569):1–8.
 16. Lu S, Wu L, Zhang W, Zhang P, Wang W, Fang W, et al. Perioperative toripalimab + platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III Neotorch study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(36_suppl):425126–425126.
 17. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(6):491–503.
 18. Heymach J V, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2023;1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37870974>
 19. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017. Available from: <https://www.meddra.org/>
 20. J.P.T. Higgins, D.G. Altman, P.C. Gøtzsche, et al., The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials, *BMJ* 343 (2011) d5928.
 21. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12(1):55–61.
 22. (Available from: guidelinedevelopment.org/handbook) H. Schünemann, J. Brozek, G. Guyatt, A. Oxman (Eds.), *GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations*. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.
 23. G.D.T. Gradepro, *GRADEpro Guideline Development Tool* [Software], Available from: gradepro.org, McMaster University and Evidence Prime, 2022.
 24. J. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, et al. (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, second ed., John Wiley & Sons, 2019.
 25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ (Online)* [Internet]. 2009;339(7716):332–6. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.b2535>
 26. McGrath S, Zhao XF, Steele R, Thombs BD, Benedetti A, Levis B, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from commonly reported quantiles in meta-analysis. *Stat Methods Med Res*. 2020;29(9):2520–37.
 27. Kristina Gregory N, Lisa Hang M, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bruno DS, et al. NCCN Guidelines Version 5.2023 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2023. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
 28. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JCH, Powell SF, et al. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 Jan 1;16(1):162–8.

29. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb 1;22(2):198–211.
30. Zhou C, Chen G, Huang Y, Zhou J, Lin LZ, Feng J, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Mar 1;9(3):305–14.
31. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018 May 31;378(22):2078–92.
32. de Scordilli M, Michelotti A, Bertoli E, De Carlo E, Conte A Del, Bearz A. Targeted Therapy and Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Current Evidence and Ongoing Trials. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI; 2022.
33. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014 Nov 27;515(7528):563–7.
34. Wimberly H, Brown JR, Schalper K, Haack H, Silver MR, Nixon C, et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(4):326–32.
35. Tang S, Qin C, Hu H, Liu T, He Y, Guo H, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Progress, Challenges, and Prospects. Vol. 11, *Cells.* MDPI; 2022.
36. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
37. Calles A, Riess JW, Brahmer JR. Checkpoint Blockade in Lung Cancer With Driver Mutation: Choose the Road Wisely. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2020 May;(40):372–84.
38. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
39. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017 Jan 21;389(10066):255–65.
40. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: Results from the IMMUNOTARGET registry. *Annals of Oncology.* 2019 Aug 1;30(8):1321–8.
41. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR -Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer . *New England Journal of Medicine.* 2020 Oct 29;383(18):1711–23.
42. Chih-Hsin Yang J, Shepherd FA, Kim DW, Lee GW, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib Plus Durvalumab versus Osimertinib Monotherapy in EGFR T790M–

- Positive NSCLC following Previous EGFR TKI Therapy: CAURAL Brief Report. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019 May 1;14(5):933–9.
43. Tsuboi M, Weder W, Escriu C, Blakely C, He J, Dacic S, et al. Neoadjuvant osimertinib with/without chemotherapy versus chemotherapy alone for EGFR-mutated resectable non-small-cell lung cancer: NeoADAURA. *Future Oncology*. 2021 Nov 1;17(31):4045–55.
 44. Lv C, Fang W, Wu N, Jiao W, Xu S, Ma H, et al. Osimertinib as neoadjuvant therapy in patients with EGFR-mutant resectable stage II-III B lung adenocarcinoma (NEOS): A multicenter, single-arm, open-label phase 2b trial. *Lung Cancer*. 2023 Apr 1;178:151–6.
 45. Hellmann MD, Chaft JE, William WN, Rusch V, Pisters KMW, Kalhor N, et al. Personal View Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint [Internet]. 2014. Available from: www.thelancet.com/oncology
 46. Provencio M, Calvo V, Romero A, Spicer JD, Cruz-Bermúdez A. Treatment Sequencing in Resectable Lung Cancer: The Good and the Bad of Adjuvant Versus Neoadjuvant Therapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2022 Jul;(42):711–28.
 47. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1344–57.
 48. O’Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Oct 1;23(10):1274–86.
 49. Liu J, Blake SJ, Yong MCR, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer Discov*. 2016 Dec 1;6(12):1382–99.
 50. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. Vol. 22, *Molecular Cancer*. BioMed Central Ltd; 2023.
 51. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology*. 2015 Dec 1;26(12):2375–91.
 52. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Mar 1;35(7):709–17.

APÊNDICE A – Estratégia de Busca

Estratégia de busca utilizada em todas as bases de dados: (“lung cancer” OR “lung neoplasms” OR “pulmonary neoplasms” OR “lung neoplasm” OR “pulmonary neoplasm” OR “lung cancers” OR “pulmonary cancer” OR “pulmonary cancers” OR “cancer of the lung” OR “cancer of lung” OR NSCLC) AND (cemiplimab OR Libtayo OR nivolumab OR Opdivo OR pembrolizumab OR Keytruda OR Tuoyi OR toripalimab OR “PD-1 inhibitor” OR “PD-1 inhibitors” OR anti-PD-1 OR “PD1 inhibitor” OR “PD1 inhibitors” OR “anti-PD1” OR Atezolizumab OR Tecentriq OR Avelumab OR Bavencio OR Durvalumab OR Imfinzi OR sintilimab OR camrelizumab OR tislelizumab OR zimberelimab OR penpulimab OR serplulimab OR pucotenlimab OR envafolimab OR sugemalimab OR “PD-L1 inhibitor” OR “PD-L1 inhibitors” OR anti-PD-L1 OR “PDL1 inhibitor” OR “PDL1 inhibitors” OR “anti-PDL1” OR Immunotherapy OR Immunotherapies) AND (neoadjuvant OR perioperative) AND (RCT OR randomized OR randomised OR random OR randomly).

APÊNDICE B – Registro prospectivo do PROSPERO

Neoadjuvant PD-1 and PD-L1 inhibitors plus chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Review methods were amended after registration. Please see the revision notes and previous versions for detail.

Citation

Pablo Machado, Patrick Froelich Meldola, Otávio Augusto de Souza Toth, Erick Schnorrenberger, Mariangela Pimentel Pincelli, Leila John Marques Steidle. Neoadjuvant PD-1 and PD-L1 inhibitors plus chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.. PROSPERO 2023 CRD42023468613 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023468613

Review question

Does neoadjuvant immunotherapy with PD-1 inhibitors or PD-L1 inhibitors improve the prognosis of patients with non-metastatic resectable non-small-cell lung cancer?

Searches

MEDLINE, Scopus, Cochrane, LILACS, grey literature.

Types of study to be included [1 change]

Randomized controlled trials and observational studies

Condition or domain being studied

Despite multiple studies, the efficacy of neoadjuvant immunotherapy on individual endpoints, such as overall survival and event-free survival, is not clear. These outcomes were reported in recent randomized controlled trials, but there are no systematic reviews summarizing the results so far in order to provide a definitive answer. Individual trials typically lack enough power to definitively assess these endpoints, especially in subgroups. Hence, we aim to perform a systematic review and meta-analysis examining the efficacy of neoadjuvant immunotherapy in patients with non-metastatic resectable non-small-cell lung cancer, specifically interested in endpoints such as survival, as well as the outcomes in subpopulations with non-metastatic NSCLC.

Participants/population [1 change]

We will include randomized controlled trials and observational studies comparing neoadjuvant immunotherapy with PD-1 inhibitors or PD-L1 inhibitors with standard therapy in patients with non-metastatic resectable non-small-cell lung cancer, reporting the clinical outcomes of interest. We will exclude studies with overlapping patient populations, as well as studies without a control group and those with head-to-head comparisons of PD-1 inhibitors or PD-L1 inhibitors.

Intervention(s), exposure(s)

Intervention: Neoadjuvant PD-1 or PD-L1 inhibitors associated with chemotherapy plus radiotherapy or chemotherapy alone

Comparator(s)/control

Control: Chemotherapy plus radiotherapy or chemotherapy alone

Context

We will include only studies that report any of the outcomes of interest, as reported below. We will also collect data on subgroups of sex, age, race, and tumor staging.

Main outcome(s)

We will extract data for a pooled analysis on the following outcomes: (1) overall survival; (2) event-free survival; and (3) pathological response.

Measures of effect

Hazard ratio, risk ratio or odds ratio

Additional outcome(s)

Disease recurrence; quality of life; adverse events

Measures of effect

Hazard ratio, risk ratio or odds ratio

Data extraction (selection and coding)

Data on each of the outcomes described will be collected. In addition, the following baseline characteristics will be collected: (1) number of patients; (2) which PD-1 or PD-L1 inhibitor; (3) sex distribution; (4) mean age; (5) race distribution; (6) smoking status; (7) tumor staging; and (8) follow-up in months. The data will be extracted and recorded on an Excel template by two authors.

Strategy for data synthesis [1 change]

The systematic review and meta-analysis will be performed in line with recommendations from the Cochrane Collaboration and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement guidelines. We will extract the data from individual studies using hazard ratios (HR), to preserve time-to-event data from individual studies. Treatment effects for binary endpoints will be compared using pooled HR, odds ratios (OR) or risk ratios (RR) with 95% confidence intervals. Weighted mean differences will be used to pool continuous outcomes. Heterogeneity will be evaluated with Cochran Q test and I^2 statistics; p values inferior to 0.10 and $I^2 > 25\%$ will be considered significant for heterogeneity. We will use a fixed-effect model for endpoints with $I^2 < 25\%$ (low heterogeneity). In pooled outcomes with high heterogeneity, DerSimonian and Laird random-effects model will be used. Review Manager 5.4 (Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) and The R Project for Statistical Computing will be used for statistical analysis.

Analysis of subgroups or subsets

We will extract data and perform subanalyses primarily in the subgroups divided by tumor staging.

Contact details for further information

Pablo Machado
pablomachado.medicina@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Santa Catarina
pablo.machado@ufsc.br

Review team members and their organisational affiliations

Mr Pablo Machado. Federal University of Santa Catarina
Patrick Froelich Meldola. Federal University of Santa Catarina
Otávio Augusto de Souza Toth. Federal University of Santa Catarina
Erick Schnorrenberger. Federal University of Santa Catarina
Mariangela Pimentel Pincelli. Federal University of Santa Catarina
Leila John Marques Steidle. Federal University of Santa Catarina -

Type and method of review

Intervention, Meta-analysis, Prognostic, Systematic review

Anticipated or actual start date

24 September 2023

Anticipated completion date

24 November 2023

Funding sources/sponsors

None

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

Not applicable

Conflicts of interest

Language [1 change]

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

MeSH headings have not been applied to this record

Date of registration in PROSPERO

12 October 2023

Date of first submission

01 October 2023

Details of any existing review of the same topic by the same authors

Not applicable

Stage of review at time of this submission [1 change]

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

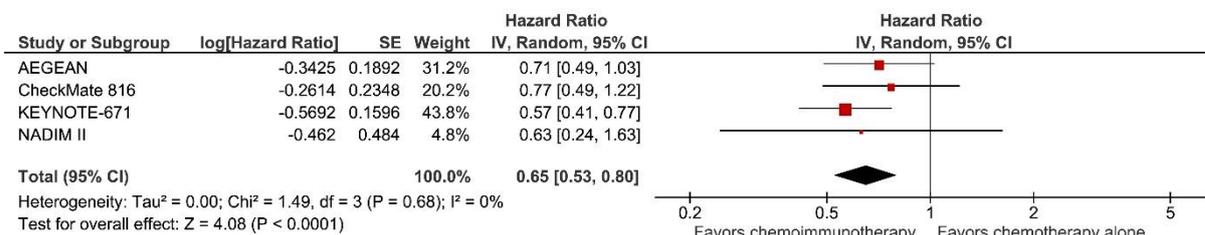
Versions

12 October 2023

12 October 2023

APÊNDICE C – Gráficos e tabelas suplementares

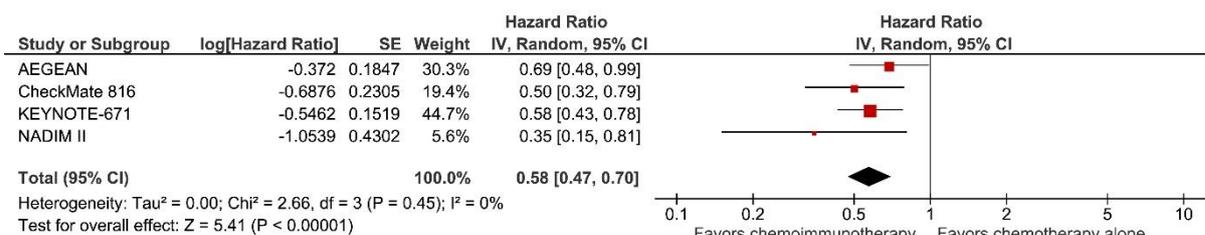
Figura S1. Sobrevida livre de eventos (SLE) de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) escamoso



Hazard ratio: taxa de eventos no tempo; log: logaritmo; SE: erro padrão; IV: variância inversa; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

SLE de CPNPC escamoso foi significativamente melhor com quimioimunoterapia. (p<0,01; I²=0%)

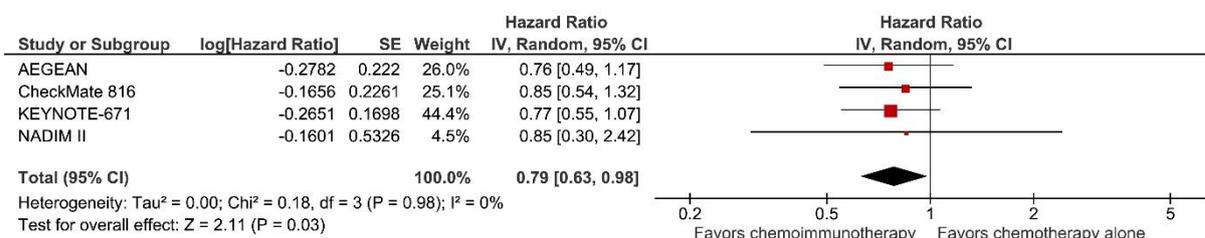
Figura S2. Sobrevida livre de eventos (SLE) de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) não escamoso



Hazard ratio: taxa de eventos no tempo; log: logaritmo; SE: erro padrão; IV: variância inversa; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

SLE de CPNPC não escamoso foi significativamente melhor com quimioimunoterapia. (p<0,01; I²=0%)

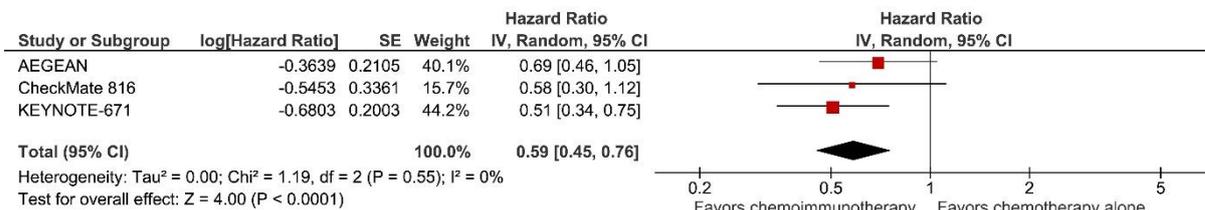
Figura S3. Sobrevida livre de eventos (SLE) de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com expressão de PD-L1 < 1%



Hazard ratio: taxa de eventos no tempo; log: logaritmo; SE: erro padrão; IV: variância inversa; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

SLE de CPNPC com expressão de PD-L1 < 1% foi significativamente melhor com quimioimunoterapia. (p=0,03; I²=0%)

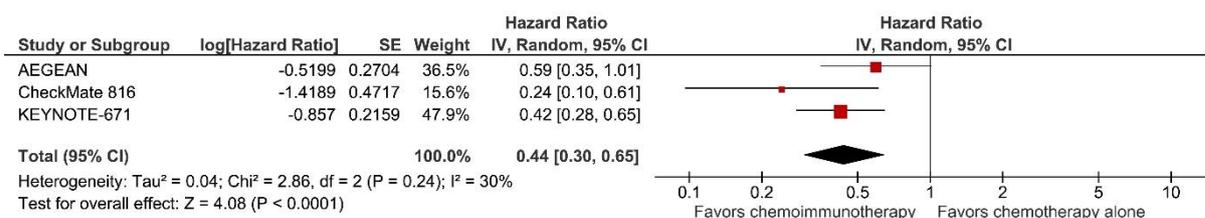
Figura S4. Sobrevida livre de eventos (SLE) de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com expressão de PD-L1 1-49%



Hazard ratio: taxa de eventos no tempo; log: logaritmo; SE: erro padrão; IV: variância inversa; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

SLE de CPNPC com expressão de PD-L1 1-49% foi significativamente melhor com quimioimunoterapia. (p<0,01; I²=0%)

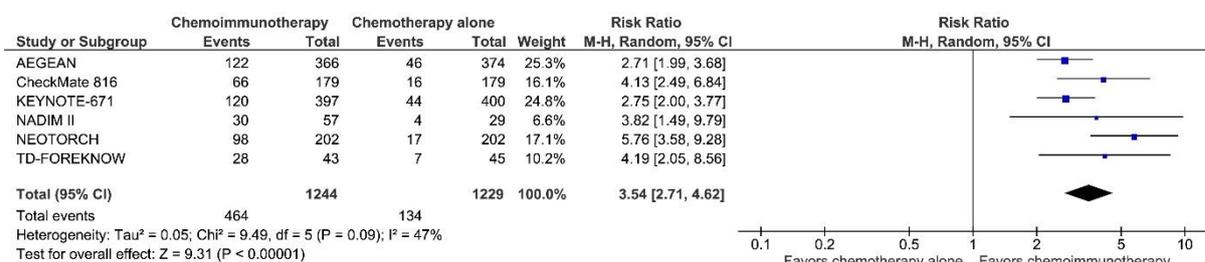
Figura S5. Sobrevida livre de eventos (SLE) de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com expressão de PD-L1 ≥ 50%



Hazard ratio: taxa de eventos no tempo; log: logaritmo; SE: erro padrão; IV: variância inversa; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

SLE de CPNPC com expressão de PD-L1 ≥ 50% foi significativamente melhor com quimioimunoterapia. (p<0,01; I²=30%)

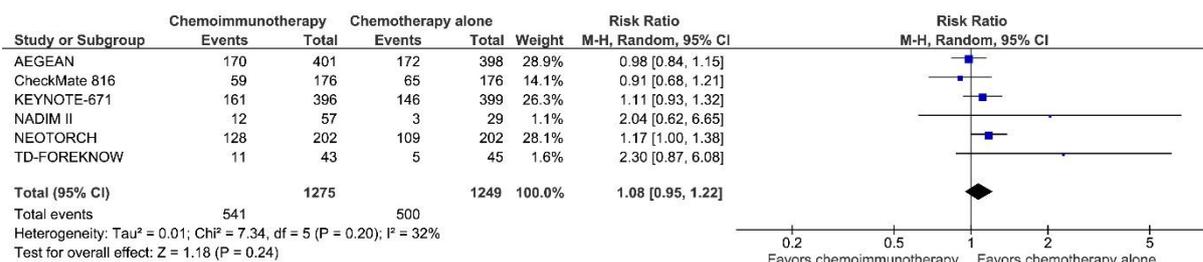
Figura S6. Resposta patológica maior (RPM)



Risk ratio: risco relativo; M-H: Mantel-Haenszel; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

RPM foi significativamente mais frequente com quimioimunoterapia. (p<0,01; I²=47%)

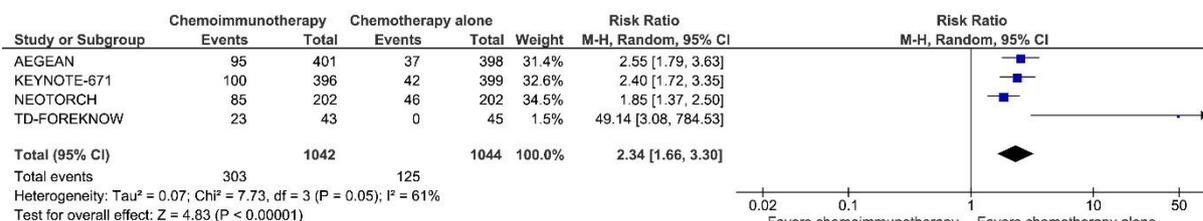
Figura S7. Eventos adversos graves (EAGs)



Risk ratio: risco relativo; M-H: Mantel-Haenszel; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

EAGs não foram significativamente distintos entre os grupos. (p=0,24; I²=32%)

Figura S8. Eventos adversos imunomediados (EAim)



Risk ratio: risco relativo; M-H: Mantel-Haenszel; 95% CI: intervalo de confiança de 95%; Tau²: tau-quadrado; Chi²: qui-quadrado; df: graus de liberdade; I²: índice de heterogeneidade, Z: teste de efeito geral.

EAim foram significativamente mais frequentes com quimioimunoterapia. (p<0,01; I²=61%)

Figura S9. Risco de vieses pelo RoB 2

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
KEYNOTE-671	+	+	+	+	+	+
NADIM II	+	+	+	+	+	+
NEOTORCH	+	+	+	-	+	-
TD-FOREKNOW	+	+	+	+	+	+
CheckMate 816	+	+	+	+	+	+
AEGEAN	+	+	+	+	+	+

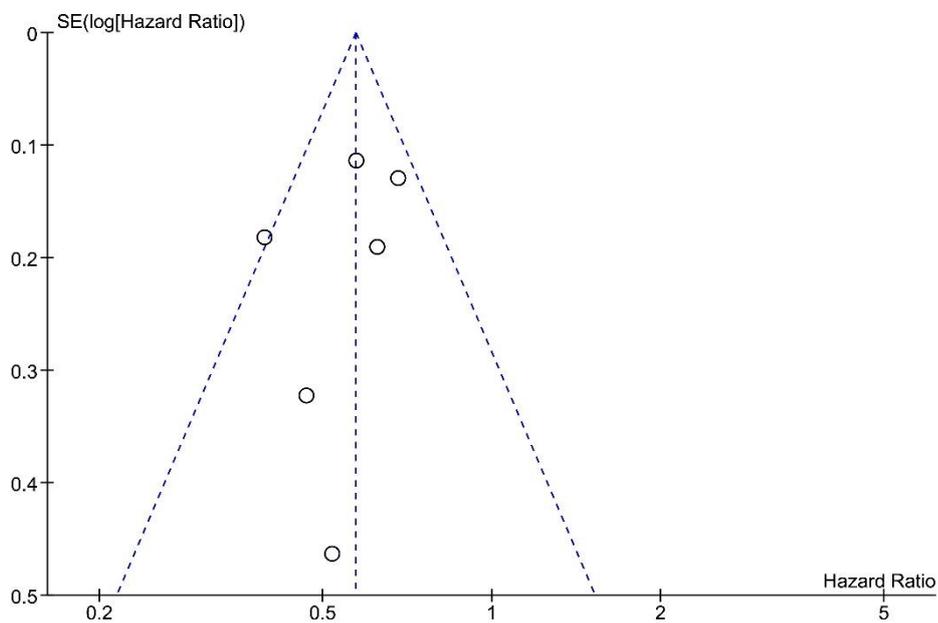
Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

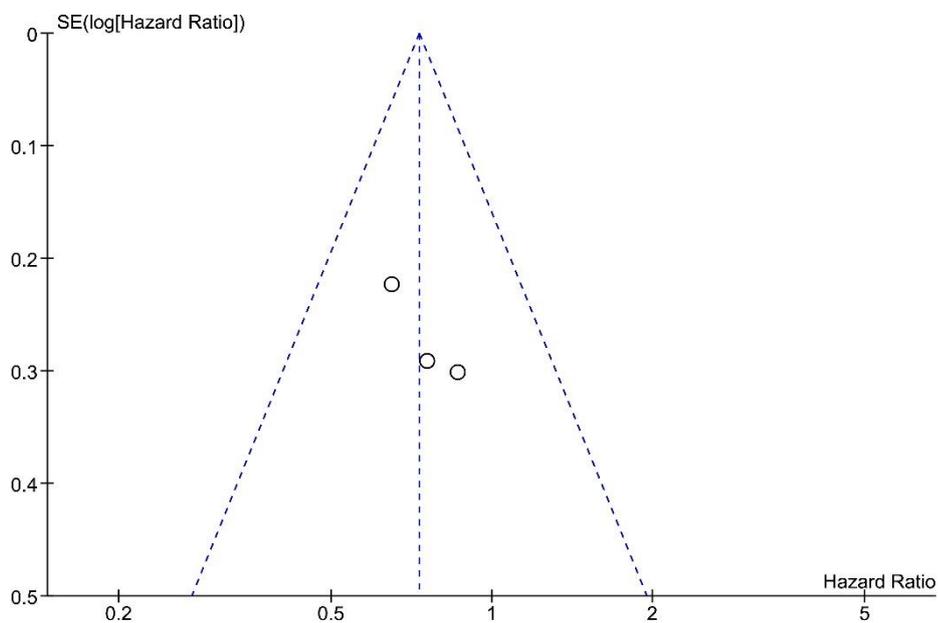
- Some concerns
+ Low

Não foi observado viés importante.

Figura S10. Gráfico de funil de sobrevida livre de eventos (SLE) total

SE: erro padrão; log: logaritmo; Hazard ratio: taxa de eventos no tempo.

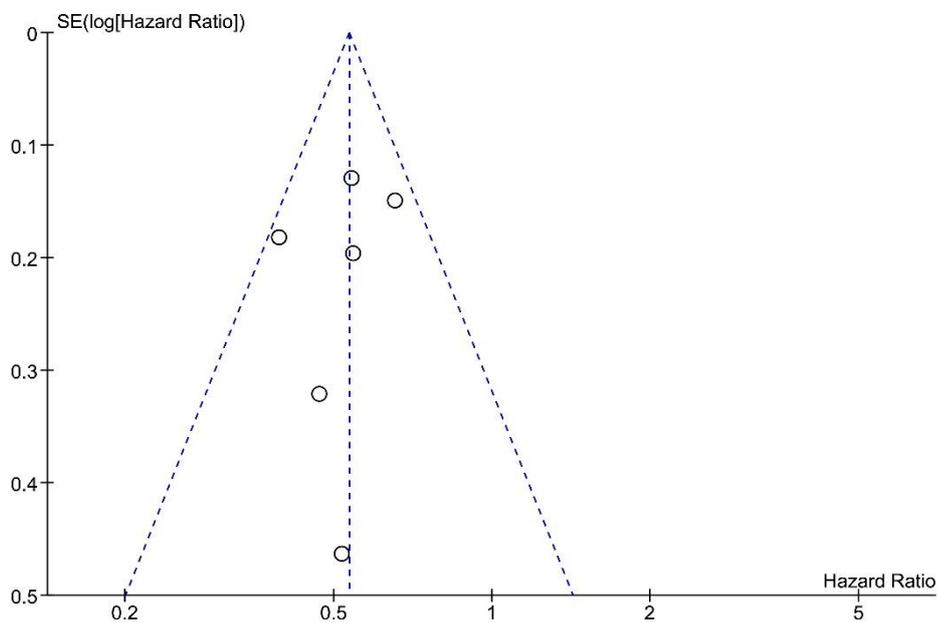
Não foi observado viés de publicação importante.

Figura S11. Gráfico de funil de sobrevida livre de eventos (SLE) estágios IB-II

SE: erro padrão; log: logaritmo; Hazard ratio: taxa de eventos no tempo.

Não foi observado viés de publicação importante.

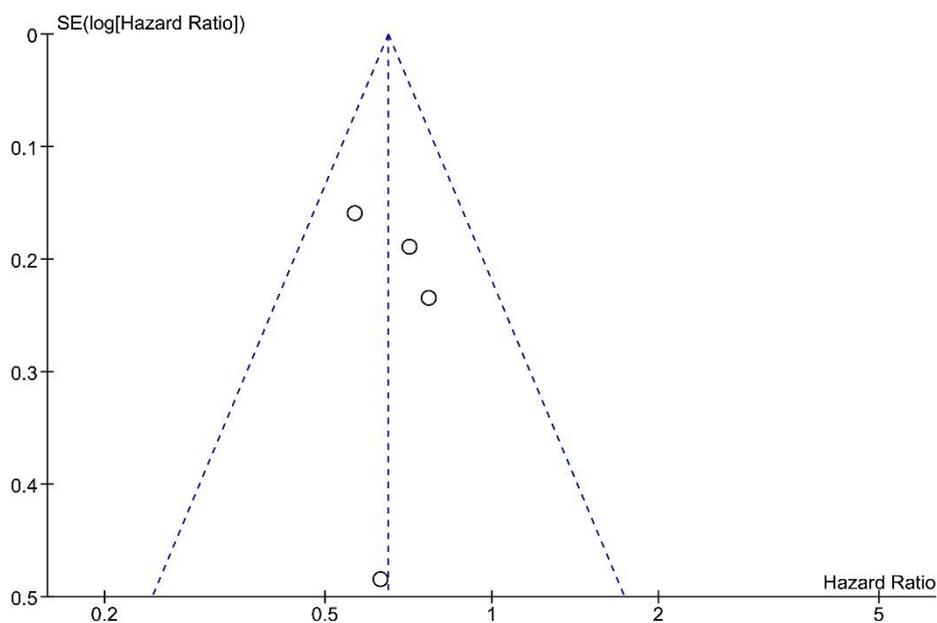
Figura S12. Gráfico de funil de sobrevida livre de eventos (SLE) estágios IIIA-B



SE: erro padrão; log: logaritmo; Hazard ratio: taxa de eventos no tempo.

Não foi observado viés de publicação importante.

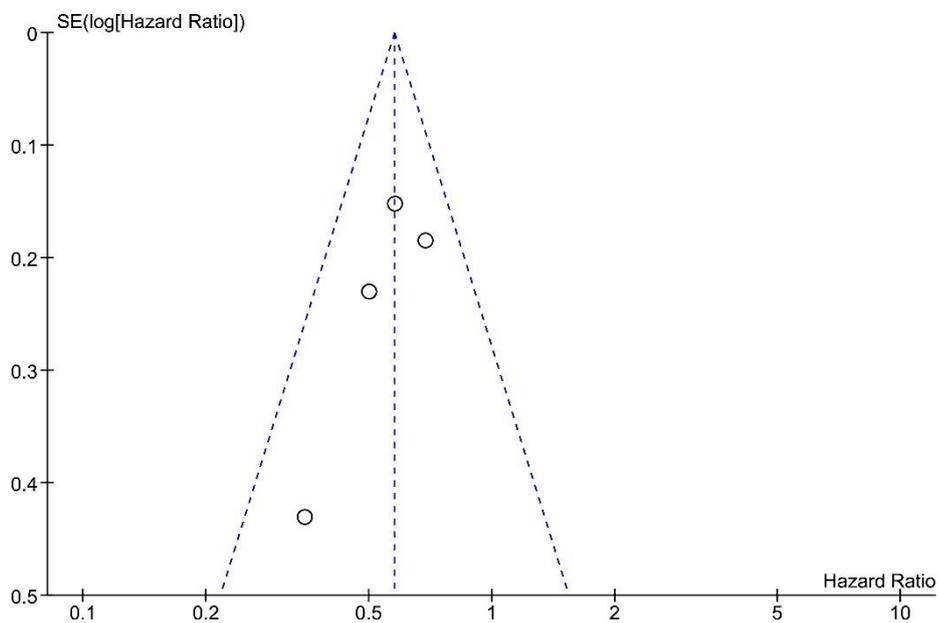
Figura S13. Gráfico de funil de sobrevida livre de eventos (SLE) de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) escamoso



SE: erro padrão; log: logaritmo; Hazard ratio: taxa de eventos no tempo.

Não foi observado viés de publicação importante

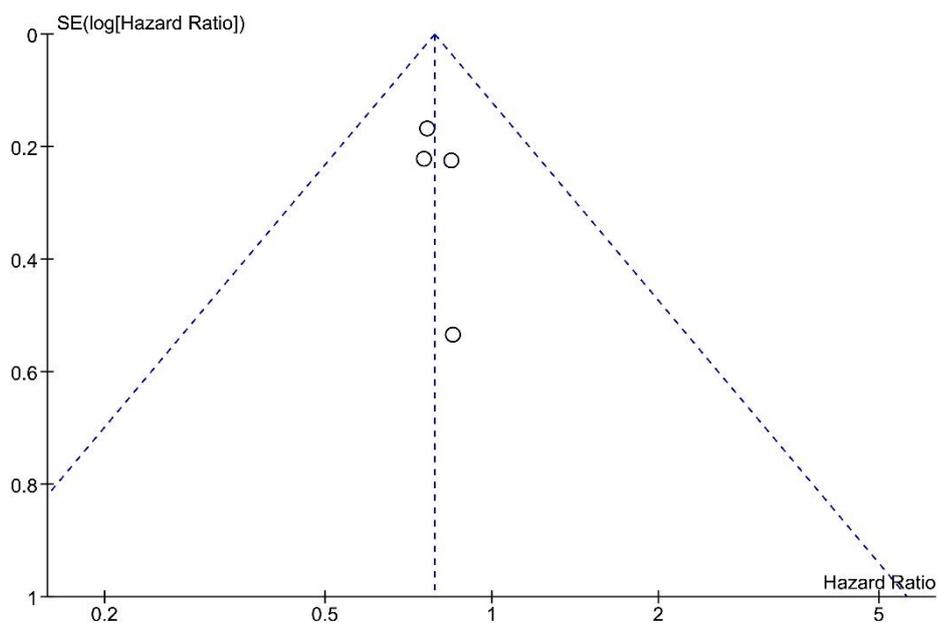
Figura S14. Gráfico de funil de sobrevida livre de eventos (SLE) de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) não escamoso



SE: erro padrão; log: logaritmo; Hazard ratio: taxa de eventos no tempo.

Não foi observado viés de publicação importante.

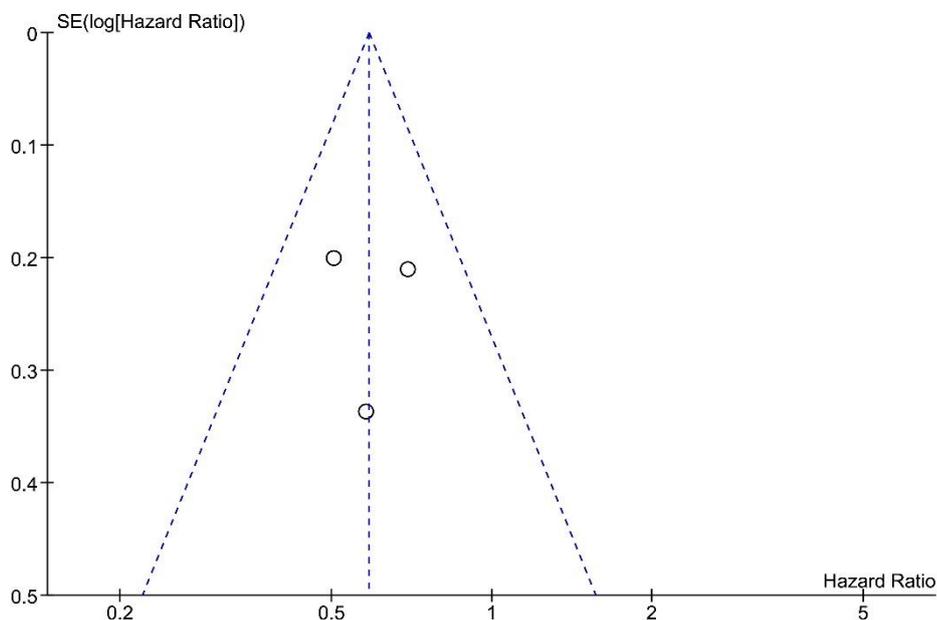
Figura S15. Gráfico de funil de sobrevida livre de eventos (SLE) de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com expressão de PD-L1 < 1%



SE: erro padrão; log: logaritmo; Hazard ratio: taxa de eventos no tempo.

Não foi observado viés de publicação importante.

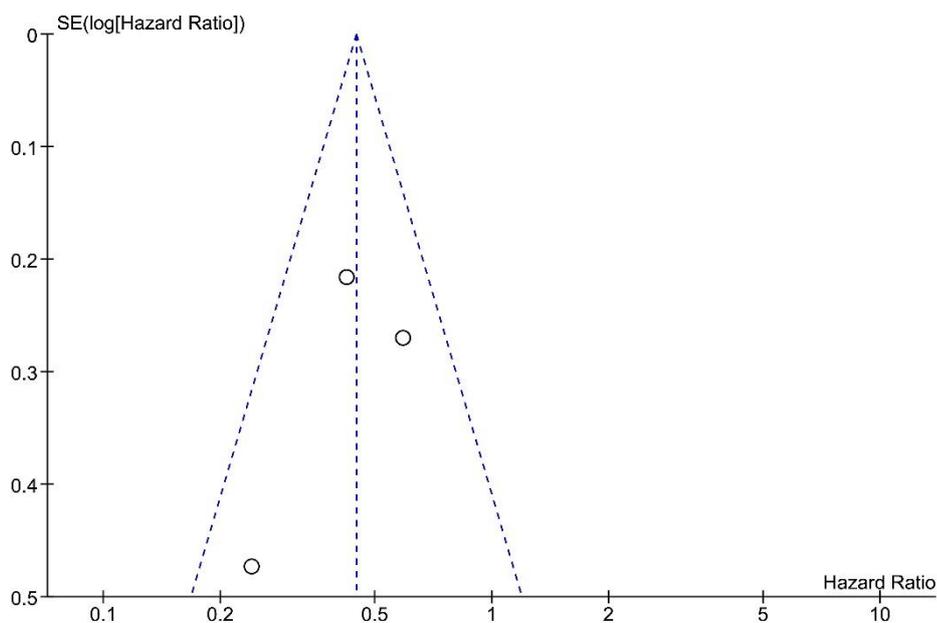
Figura S16. Gráfico de funil de sobrevida livre de eventos (SLE) de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com expressão de PD-L1 1-49%



SE: erro padrão; log: logaritmo; Hazard ratio: taxa de eventos no tempo.

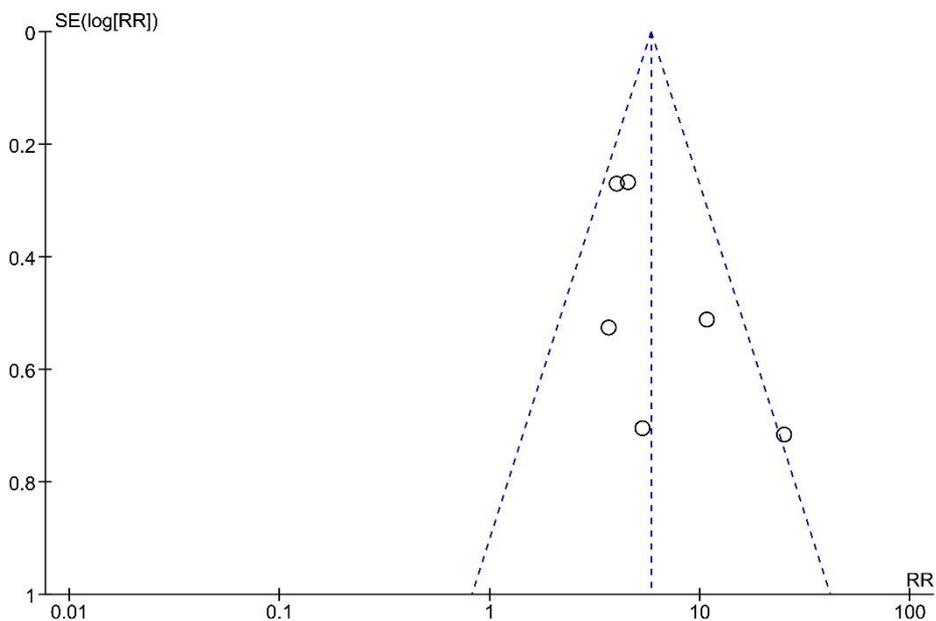
Não foi observado viés de publicação importante.

Figura S17. Gráfico de funil de sobrevida livre de eventos (SLE) de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$



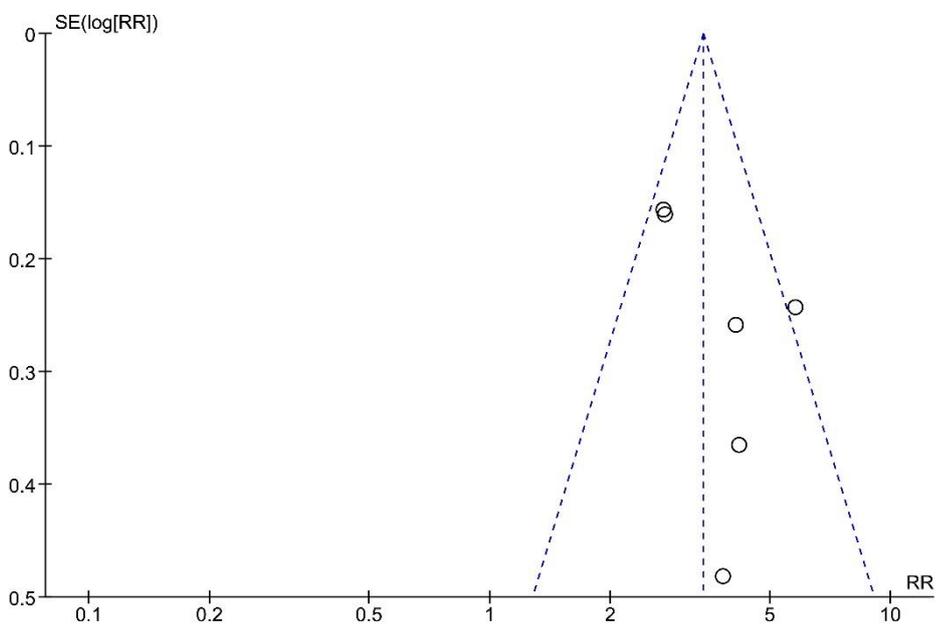
SE: erro padrão; log: logaritmo; Hazard ratio: taxa de eventos no tempo.

Não foi observado viés de publicação importante.

Figura S18. Gráfico de funil de resposta patológica completa (RPC)

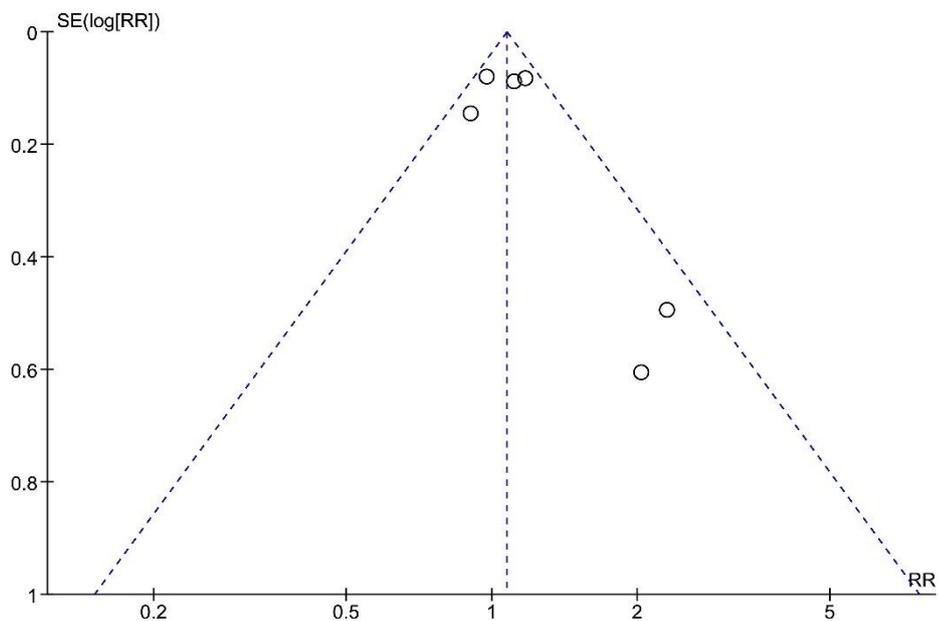
SE: erro padrão; log: logaritmo; Hazard ratio: taxa de eventos no tempo.

Não foi observado viés de publicação importante.

Figura S19. Gráfico de funil de resposta patológica maior (RPM)

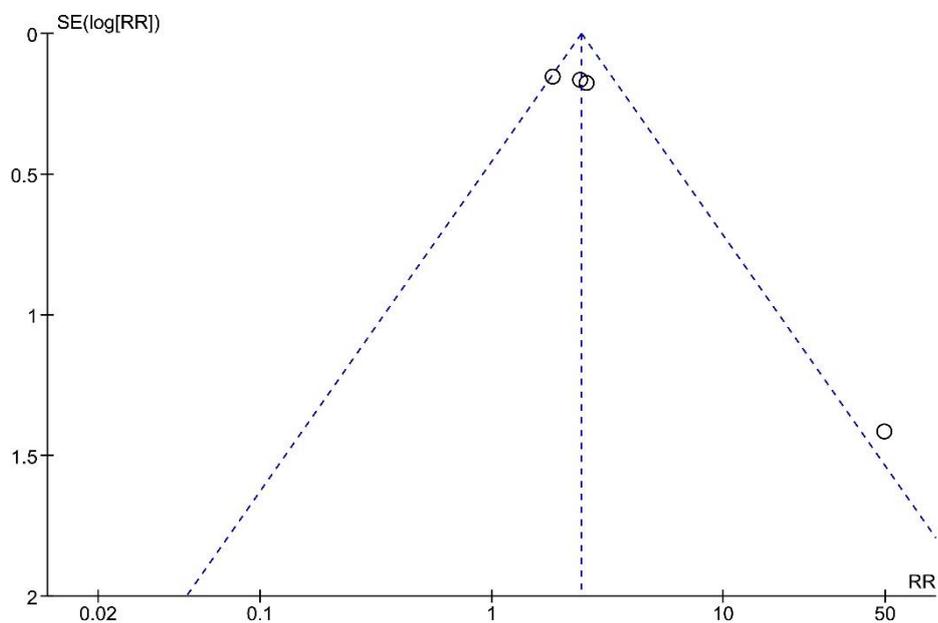
SE: erro padrão; log: logaritmo; Hazard ratio: taxa de eventos no tempo.

Não foi observado viés de publicação importante.

Figura S20. Gráfico de funil de eventos adversos graves (EAGs)

SE: erro padrão; log: logaritmo; Hazard ratio: taxa de eventos no tempo.

Não foi observado viés de publicação importante.

Figura S21. Gráfico de funil de eventos adversos imunomediados (EAim)

SE: erro padrão; log: logaritmo; Hazard ratio: taxa de eventos no tempo.

Não foi observado viés de publicação importante.

Tabela S1. Ferramenta GRADE

Author(s):

Question: Quimioimunoterapia neoadjuvante compared to quimioterapia neoadjuvante isolada for resectable NSCLC

Setting:

Bibliography:

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	quimioimunoterapia neoadjuvante	quimioterapia neoadjuvante isolada	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Sobrevida livre de eventos total (follow-up: range 11.7 months to 29.5 months; assessed with: Hazard ratio)

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	-/1244	-/1229	HR 0.56 (0.48 to 0.67)	-- per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	--------	--------	------------------------------	------------------------------------	------------------	----------

Sobrevida livre de eventos estágios IB-II (follow-up: range 11.7 months to 29.5 months; assessed with: Hazard ratio)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious*	none	-/287	-/293	HR 0.73 (0.54 to 0.98)	-- per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕⊕ ○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------	------	-------	-------	------------------------------	------------------------------------	----------------------	----------

Sobrevida livre de eventos estágios IIIA-B (follow-up: range 11.7 months to 29.5 months; assessed with: Hazard ratio)

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	-/955	-/933	HR 0.53 (0.46 to 0.62)	-- per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	-------	-------	------------------------------	------------------------------------	------------------	----------

Sobrevida livre de eventos de CPNPC escamoso (follow-up: range 11.7 months to 29.5 months; assessed with: Hazard ratio)

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association			HR 0.65 (0.53 to 0.80)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	--	--	------------------------------	---	------------------	----------

Sobrevida livre de eventos de CPNPC no escamoso (follow-up: range 11.7 months to 29.5 months; assessed with: Hazard ratio)

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association			HR 0.58 (0.47 to 0.70)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	--	--	------------------------------	---	------------------	----------

Sobrevida livre de eventos de CPNPC com expressão de PD-L1 < 1% (follow-up: range 11.7 months to 29.5 months; assessed with: Hazard ratio)

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			HR 0.79 (0.63 to 0.98)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	------------------------------	---	------------------	----------

Sobrevida livre de eventos de CPNPC com expressão de PD-L1 1-49% (follow-up: range 11.7 months to 29.5 months; assessed with: Hazard ratio)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	quimioimunoterapia neoadjuvante	quimioterapia neoadjuvante isolada	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none			HR 0.59 (0.45 to 0.76)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL

Sobrevida livre de eventos de CPNPC com expressão de PD-L1 ≥ 50% (follow-up: range 11.7 months to 29.5 months; assessed with: Hazard ratio)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association			HR 0.44 (0.30 to 0.65)	0 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	--	--	------------------------	---	------------------	----------

Pacientes submetidos à cirurgia (follow-up: range 11.7 months to 29.5 months; assessed with: Risk ratio)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	891/1080 (82.5%)	841/1057 (79.6%)	RR 1.04 (0.97 to 1.11)	32 more per 1.000 (from 24 fewer to 88 more)	⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	------------------------	--	------------------	----------

Resposta patológica completa (follow-up: range 11.7 months to 29.5 months; assessed with: Risk ratio)

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	263/1244 (21.1%)	44/1229 (3.6%)	RR 5.70 (3.55 to 9.15)	168 more per 1.000 (from 91 more to 292 more)	⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	------------------	----------------	------------------------	---	------------------	----------

Resposta patológica maior (follow-up: range 11.7 months to 29.5 months; assessed with: Risk ratio)

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	464/1244 (37.3%)	134/1229 (10.9%)	RR 3.54 (2.71 to 4.62)	277 more per 1.000 (from 186 more to 395 more)	⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	------------------	------------------	------------------------	--	------------------	----------

Eventos adversos graves (follow-up: range 11.7 months to 29.5 months; assessed with: Risk ratio)

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	541/1275 (42.4%)	500/1249 (40.0%)	RR 1.08 (0.95 to 1.22)	32 more per 1.000 (from 20 fewer to 88 more)	⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	------------------------	--	------------------	----------

Eventos adversos imunomediados (follow-up: range 11.7 months to 25.2 months; assessed with: Risk ratio)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	quimioimunoterapia neoadjuvante	quimioterapia neoadjuvante isolada	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	303/1042 (29.1%)	125/1044 (12.0%)	RR 2.34 (1.66 to 3.30)	160 more per 1.000 (from 79 more to 275 more)	⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RR: risk ratio

Explanations

a. Número extremamente reduzido de pacientes com estágio IB

APPENDICE D – Checklist PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	pp. 1, 2, 4
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	pp. 7, 8
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	pp. 12, 13
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	pp. 12, 13
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	p. 13
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	p. 14
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	pp. 14, 29
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 14
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 14
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	p. 13
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	pp. 13, 14
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 14
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	pp. 14, 15
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	pp. 13-15
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	pp. 14, 15
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	pp. 14, 15
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	pp. 14, 15
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	pp. 13-15
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	p. 15
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	p. 15
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	pp. 14, 15

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	pp. 15,16
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	pp. 15,16
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	pp. 16,17
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	pp. 20,37
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	pp. 17-19, 35-37
	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	pp. 20, 37
Results of syntheses	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	pp. 17-19, 35-37
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	pp. 20,21
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	p. 20
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	p. 20
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	p. 20, 44-46
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	pp. 20,21
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	p. 24
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	p. 24
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	pp. 20-24
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	p. 14
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	p. 14
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	p. 14
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	pp. 32
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	pp. 32
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	NA