

CÂNCER DE PULMÃO

Células não-pequenas: doença metastática

DR. MAURO ZUKIN
Americas Oncologia

AKNAR FREIRE DE CARVALHO CALABRICH
Clínica AMO

TATIANE MONTELLA
BRUNA CARVALHO
RAFAEL JACOB
CARLOS GIL FERREIRA
Oncologia D'or

OBSERVAÇÃO

Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro.

Exames de estadiamento

- PETCT (se não disponível, substituir por: tomografia de tórax, abdome e pelve e acrescentar cintilografia óssea).
- RNM de crânio.
- Laboratório incluindo função hepática, renal, hemograma e marcadores tumorais (CEA, CA19-9, CA125).
- Pesquisa de mutação de EGFR e de fusão de ALK para todos os pacientes com histologia não escamosa (se disponível, painel de sequenciamento genético).

Câncer de pulmão células não-pequenas não escamoso

Perfil molecular desconhecido ou não mutados

1) ECOG 0-1, < 70 anos:

• 1ª Linha: quimioterapia baseada em platina em combinação com outro agente citotóxico por não mais que 6 ciclos (4 a 6 ciclos). Consideramos como opções:

a) Cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina AUC 6 no D1 associado a:

- Pemetrexede 500 mg/m² a cada 21 dias. (NE1 GRA)
- Paclitaxel 135 mg/m² (se cisplatina) ou 200 mg/m² (se carboplatina) a cada 21 dias. (NE1 GRA)
- Gencitabina 1.000 mg/m² D1, D8, D15 a cada 28 dias ou 1.250 mg/m² D1 e D8 a cada 21 dias. (NE1 GRA)
- Docetaxel 75 mg/m² a cada 21 dias. (NE1 GRA)
- Vinorelbina 25 mg/m² D1, D8 a cada 21 dias. (NE1 GRA)

b) Bevacizumabe 7,5 mg/kg ou 15mg/Kg em adição ao esquema inicial (pemetrexede ou paclitaxel) pode ser considerado. (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Base científica: os primeiros benefícios com quimioterapia citotóxica no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células foram demonstrados em uma metanálise publicada em 1995. O estudo que utilizou pacientes de 52 trials revelou redução de risco de morte de 27% e aumento de 10% na sobrevida nos pacientes metastáticos tratados com quimioterapia quando comparados aos pacientes tratados com tratamento de suporte clínico exclusivo (HR = 0,73; P < 0,0001).¹

Os esquemas de combinação baseados em platinas (cisplatina ou carboplatina), também denominados doublet de platina, apresentam taxa de sobrevida em 1 ano de 30-40%, sendo superiores aos tratamentos com agentes únicos e, portanto, considerados tratamento de escolha. Drogas como paclitaxel, docetaxel, gencitabina, vinorelbina e pemetrexede foram estudadas em combinação com platina e apresentaram resultados semelhantes, com sobrevida mediana entre 10-13 meses, divergindo apenas em relação ao perfil de toxicidade.^{2,3,4,5,6,7,8}

Assim, para uma escolha terapêutica adequada, efeitos colaterais relacionados a cada esquema, PS do paciente e suas comorbidades devem ser considerados. Após os resultados do estudo publicado por Scagliotti em 2008, que evidenciou que a combinação de cisplatina com pemetrexede é não inferior a combinação de cisplatina com gencitabina (sobrevida mediana 10,3 meses versus 10,3 meses HR = 0,94) e que a combinação com pemetrexede apresenta perfil de tolerabilidade melhor, o uso de pemetrexede associado a platina passou a ser um dos esquemas preferenciais nesse cenário.⁴

A associação de bevacizumabe a terapia inicial demonstrou benefícios em relação à combinação de platina isolada em dois grandes estudos randomizados de fase III. O estudo ECOG E4599 comparou carboplatina e paclitaxel isolado a carboplatina, paclitaxel associado a bevacizumabe. Os resultados revelaram aumento da taxa de resposta de 15% para 35%, (P < 0,001), da sobrevida livre de progressão de 4,5 meses para 6,2 meses (P < 0,001) e da sobrevida global de 10,3 meses para 12,3 meses (P = 0,003) a favor do grupo tratado com bevacizumabe.⁹ Posteriormente o estudo AVAIL, avaliou a não inferioridade entre

cisplatina e gencitabina e cisplatina, gencitabina e bevacizumabe nas doses 7,5 mg/kg e 15 mg/kg. Mais uma vez o esquema de associação de bevacizumabe demonstrou aumento da taxa de resposta em relação ao esquema padrão (20% versus 34% para 7,5 mg/kg [P < 0,001] e 30% para 15 mg/kg [P = 0,0023]) e confirmou benefício em relação a sobrevida livre de progressão (6,1 x 6,7 meses para 7,5 mg/kg [P = 0,003] e 6,5 meses para 15 mg/kg [P = 0,03]). Apesar dos resultados encontrados, os braços tratados com bevacizumabe neste estudo não apresentaram benefício em relação a sobrevida global como demonstrado no estudo ECOG E4599.¹⁰ Exceto em pacientes com histologia escamosa, pacientes cujos tumores invadem grandes vasos ou que apresentem hemoptise, os esquemas de associação com bevacizumabe devem ser considerados como opção no tratamento de primeira linha. (NE1 GRA)

Consideramos 4-6 ciclos de quimioterapia de 1ª linha como ideal seguido de observação até progressão de doença e início de 2ª linha de quimioterapia.¹¹ (NE1 GRA)

2) ECOG 2 ou idosos (>70 anos):

Devem ser tratados com esquemas de combinação, como descrito anteriormente (esquema preferencial carboplatina e pemetrexede). Esquemas com cisplatina devem ser evitados. Tratamento com monoterapia pode ser considerado em casos selecionados. (NE2 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Base científica: um estudo de fase III brasileiro com pacientes PS2 comparou tratamento de carboplatina associada a pemetrexede com pemetrexede isolado. A mediana de sobrevida global foi significativamente maior no braço do tratamento combinado em relação a terapia isolada (9,3 meses versus 5,3 meses respectivamente, P = 0,001).¹²

Tratamento de manutenção

- Pemetrexede 500 mg/m² a cada 21 dias. (NE1 GRB)
- Bevacizumabe 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg a cada 21 dias. (NE1 GRB)
- Pemetrexede 500 mg/m² + bevacizumabe 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg a cada 21 dias. (NE2 GRA)
- Erlotinibe 150mg VO 1x/dia. (NE2 GRB)
- Gencitabina 1250 mg/m² D1 e D8 a cada 21 dias. (NE2 GRB)
- Docetaxel 75 mg/m² a cada 21 dias por no máximo 6 ciclos. (NE2 GRB)

CONSIDERAÇÕES

Quimioterapia de manutenção é uma opção válida após 4-6 ciclos de quimioterapia em pacientes que apresentaram como resposta doença estável, resposta parcial ou resposta completa. A manutenção pode acontecer com a continuação de um agente utilizado no tratamento de primeira linha ou com um agente diferente dos utilizados na terapêutica inicial (*switch*).

Base científica: o estudo de fase III, PARAMOUNT, demonstrou que a manutenção de quimioterapia com pemetrexede aumenta sobrevida livre de progressão quando comparada ao placebo (4,1 versus 2,8 meses [P < 0,0001]). Os resultados revelam também aumento de sobrevida global com o uso de pemetrexede na manutenção (13,9 versus 11 meses [P = 0,02]).¹³

A combinação pemetrexede e bevacizumabe como terapia de manutenção foi avaliada em dois estudos, POINTBREAK e AVAPERL. POINTBREAK, um estudo de fase III randomizado que compara carboplatina, pemetrexede e bevacizumabe seguido de manutenção com as últimas duas drogas versus carboplatina, paclitaxel e bevacizumabe seguido de manutenção com bevacizumabe. Apesar do discreto benefício em relação a sobrevida livre de progressão para o braço tratado com pemetrexede (6 versus 5,6 meses [P = 0,0012]), o estudo foi negativo por não mostrar superioridade em SG no braço que incluía pemetrexede.¹⁴ AVAPERL, entretanto, comparou especificamente pemetrexede e bevacizumabe versus bevacizumabe isolado como terapia de manutenção após a terapia inicial com combinação de cisplatina, pemetrexede e bevacizumabe. A SLP observada foi de 7,4 versus 3,7 meses (P < 0,001) à favor da combinação de bevacizumabe e pemetrexede, entretanto não foi evidenciado ganho significativo em SG.¹⁵

SATURN e ATLAS foram estudos randomizados fase III que avaliaram o papel do erlotinibe (sem e com bevacizumabe respectivamente) iniciado como manutenção logo após o término da primeira linha. Ambos os estudos apresentaram aumento na SLP no braço tratado com erlotinibe sem benefício comprovado em SG.^{16,17}

Outras drogas como gencitabina e docetaxel também foram avaliados como tratamento de manutenção em estudo de fase III. Em ambos os casos, os estudos revelaram discreto benefício em relação a SLP sem benefício evidente em SG. Como manutenção são drogas que podem ser consideradas em pacientes de histologia escamosa.^{18,19}

Terapias subsequentes

Para pacientes que apresentam progressão de doença em vigência ou após o esquema quimioterápico de primeira linha, os seguintes agentes são considerados como tratamento de segunda linha:

- Nivolumabe 3 mg/kg IV a cada 2 semanas. (NE1 GRA)
- Pembrolizumabe 2 mg/kg IV a cada 3 semanas. (NE1 GRA)
- Docetaxel 75 mg/m² a cada 21 dias. (NE2 GRB)
- Paclitaxel 90 mg/m² D1, D8, D15 + bevacizumabe 10 mg/kg D1, D15 a cada 28 dias. (NE2 GRB)
- Pemetrexede 500 mg/m² a cada 21 dias. (NE2 GRB)
- Erlotinibe 150 mg VO 1x/dia ou gefitinibe 250 mg VO 1 x/dia. (NE2 GRB)

CONSIDERAÇÕES

Base científica: quimioterapia citotóxica foi considerada por muitos anos a única escolha possível nesse cenário. O benefício em qualidade de vida e sobrevida em relação a tratamento clínico exclusivo em pacientes com PS adequado já era bem estabelecido e a escolha do agente ideal era definida a partir do esquema quimioterápico usado na primeira linha.²⁰

Entretanto, alguns estudos recentes com imunoterapia, trouxeram avanços importantes no tratamento do CPNPC após progressão a primeira linha e tornaram esses os agentes preferenciais nesse cenário. O estudo CheckMate-057

de fase III, randomizado, com 582 pacientes comparou nivolumabe ao docetaxel como terapia de segunda linha. O resultado evidenciou benefício de SG (12,2 versus 9,4 meses [P = 0,0015]) e de SLP de (2,3 vs 4,2 meses [P = 0,3932]) a favor do braço tratado com imunoterapia. A duração de resposta mediana foi de 17,2 meses com nivolumabe versus 5,6 meses com docetaxel. O mesmo estudo sugere uma correlação entre expressão tumoral de PDL1 e benefício da droga, porém até o presente momento não temos dados que justifiquem o não uso de imunoterapia em pacientes PDL1 negativos ou até mesmo uma recomendação formal para pesquisa do marcador antes do início do tratamento.²¹ O estudo randomizado de fase II/III, KEYNOTE-010 avaliou o uso de pembrolizumabe em pacientes com CPNPC subtipo escamoso e não escamoso tratados previamente com quimioterapia baseada em platina que apresentavam PDL1 positivo (> = 1%). O estudo foi dividido em 3 braços: pembrolizumabe 2 mg/kg, pembrolizumabe 10 mg/kg e docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas. A sobrevida global foi significativamente maior nos dois braços tratados com pembrolizumabe quando comparados com docetaxel (pembrolizumabe 2 mg/kg P = 0,0008 e pembrolizumabe 10 mg/kg P < 0,0001).²²

Favorecemos sempre que disponível, o uso de um dos agentes imunoterápicos citados como primeira opção no tratamento de 2^ª linha do câncer de pulmão não pequenas células com progressão de doença após terapia baseada em platina. Em caso de indisponibilidade dos agentes imunoterápicos, outros drogas disponíveis são docetaxel, pemetrexede ou erlotinibe. A escolha do agente ideal deve levar em consideração terapias usadas anteriormente assim como PS do paciente e efeitos colaterais da droga de escolha.

Pemetrexede foi comparado a docetaxel como segunda linha de tratamento. Apesar da similaridade nos resultados de sobrevida mediana, pemetrexede apresentou melhor perfil de tolerabilidade em comparação com docetaxel.²³ O estudo ULTIMATE publicado na ASCO de 2016 estabelece a combinação de paclitaxel e bevacizumabe como mais uma opção às terapias subsequentes. Este estudo de fase III comparou o esquema citado à docetaxel em pacientes com PS 0-2 com pelo menos uma linha de quimioterapia baseada em platina.

Os resultados revelaram taxa de resposta de 22,5 versus 5,5% em 8 semanas de tratamento ($P = 0,006$) à favor do esquema proposto, além do benefício de 1,5 meses em SLP.²⁴ Outros agentes antiangiogênicos foram estudados nesse cenário como ramucirumabe no fase III RAVEL e nintendanibe no fase III LUME-LUNG 1, sempre associados a docetaxel. Apesar do benefício discreto de SG de ao menos 1 mês nos dois estudos, as drogas ainda não estão disponíveis para uso no Brasil.^{25,26}

Múltiplos estudos foram realizados buscando melhor entendimento sobre o papel dos inibidores de tirosinoquinase nas terapias subsequentes de pacientes sem mutação de EGFR detectada. O estudo BR.21 comparou erlotinibe versus placebo em 731 pacientes com PS 0-3, que haviam recebido ao menos uma linha prévia de quimioterapia. Importante destacar que 49% dos pacientes do estudo já haviam recebido 2 linhas e que a mediana de idade era de 61,4 meses. Os resultados deste estudo revelaram que erlotinibe configura melhor taxa de resposta (8,9 versus 1%; $P < 0,001$), SLP (2,2 x 1,8 meses; $P < 0,001$) e SG (6,7 x 4,7 meses; $P < 0,001$) quando comparado a placebo. Se estabelece como uma boa alternativa para pacientes idosos, com comorbidades, PS limítrofe ou que já tenham recebido ao menos 2 linhas de tratamento.²⁷ Estudo INTEREST com 1.466 pacientes atingiu seu objetivo primário de comprovar não inferioridade do gefitinibe comparado a docetaxel em pacientes CPNPC já submetidos a uma linha de tratamento prévio.²⁸ Consideramos assim, gefitinibe como outra opção válida no mesmo contexto citado no estudo BR.21. Um destaque importante deve ser dado ao estudo italiano TAILOR publicado em 2013. Neste estudo, apenas pacientes sem mutação de EGFR foram incluídos. A comparação entre docetaxel e erlotinibe no contexto de segunda linha de tratamento demonstrou que os resultados apresentados de SLP, taxa de resposta e SG favorecem o uso de quimioterapia citotóxica ao invés de inibidores de tirosinoquinase nos pacientes sem mutação detectada.²⁹

Doença metastática com mutação alvo (*driver mutation*)

1) EGFR

- 1ª linha: Inibidor de tirosina cinase (TKI, em inglês) - gefitinibe 250 mg ou erlotinibe 150 mg (1ª geração) ou afatinibe 40 mg (2ª geração), via oral, uma vez ao dia, continuamente. (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÕES

A seleção dos pacientes para o uso de inibidores de tirosina cinase deve ser feita baseado em critérios genotípicos e realizado rotineiramente para todos os que apresentam componente adenocarcinomatoso na biópsia, de acordo com recomendações do Colégio Americano de Patologia. As principais mutações ditas de sensibilidade são a deleção do éxon 19 e a inversão L858R do éxon 21 no gene codificador do EGFR, que juntas representam cerca de 95% das mutações primárias do mesmo. A prevalência da mutação varia de, aproximadamente, 15% na população ocidental até 60% em algumas séries que avaliaram a população asiática, exclusivamente.

Base científica: as indicações acima baseiam-se em diversos estudos de fase III, prospectivos, randomizados, os quais compararam TKI versus quimioterapia baseada em platina no tratamento de primeira linha de pacientes com mutação de EGFR e mostraram maior taxa de resposta (TR) e de sobrevida livre de progressão (SLP) com o uso de TKIs. Os principais estudos são:

Gefitinibe versus quimioterapia: IPASS (SLP 9,5 m x 6,3 m, HR 0,48), WJTOG 3405 (9,2 m x 6,3 m, HR 0,49) e NEJ 002 (SLP 11 m x 5,4 m, HR 0,30).^{30,31,32}

Erlotinibe versus quimioterapia: OPTIMAL (13 m x 4,6 m, HR 0,16) e EURTAC (9,7 m x 5,2 m, HR 0,37).^{33,34}

Afatinibe versus quimioterapia: LUX LUNG 3 (11 m x 6,9 m, HR 0,58) e LUX LUNG 6 (11 m x 5,6 m, HR 0,28).^{35,36}

O doublet de platina oferecido no braço controle variou de acordo com o estudo e ao analisá-los deve-se levar em consideração o momento em que o mesmo foi desenhado e a população avaliada (predileção por doublet de platina com gencitabina na população chinesa, por exemplo).

- 2ª linha: inibidor de tirosina cinase - osimertinibe 80 mg via oral, uma vez ao dia, continuamente (3ª geração) ou quimioterapia com doublet de platina. (NE1 GRA ambos)

CONSIDERAÇÕES

A American Society of Clinical Oncology (ASCO) preconiza que todos os pacientes com mutação ativadora do EGFR expostos a um TKI de primeira ou segunda gerações e que tenham apresentado progressão de doença em vigência do mesmo sejam rebiopsiados para investigação do mecanismo adquirido de resistência à droga. Diversas publicações mostram que o principal destes mecanismos é a mutação secundária T790M no éxon 20 do gene codificador do EGFR, responsável por 50% - 60% dos casos.

Base científica: nestes pacientes, a recomendação é o uso do inibidor de tirosina cinase de terceira geração osimertinibe, o qual teve sua aprovação acelerada pelo Food and Drug Administration (FDA) baseado em estudo de fase II com 253 pacientes mostrando TR de 61% e SLP aproximada de 10 meses. Dados muito superiores aos que se encontram com quimioterapia padrão.³⁷ Quando a pesquisa dessa mutação não é encontrada ou quando a droga não estiver disponível, como no caso do Brasil, o tratamento de escolha ocorre como se estivéssemos diante de um paciente sem mutação alvo e virgem de tratamento; ou seja, quimioterapia com doublet de platina é a melhor conduta.

Vale ressaltar um cenário específico que são as oligoprogressões; isto é, paciente que apresenta progressão de doença lenta, em geral pontual e assintomática. Neste cenário, existe a possibilidade de seguir com o tratamento definido em 1ª linha e postergar o de 2ª linha para momento em que haja progressão de doença mais declarada, como surgimento de novas lesões ou aumento inquestionável ou clinicamente significativo de lesões preexistentes.

- 3ª linha: imunoterapia (nivolumabe ou pembrolizumabe) ou quimioterapia com único agente. (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÃO

As linhas subsequentes a partir da terceira linha seguem as mesmas diretrizes dos tumores sem mutação conhecida.

Doença metastática com mutação alvo (*driver mutation*)

2) EML4-ALK

- 1ª linha: inibidor de ALK - crizotinibe 250 mg via oral, diariamente (1ª geração). (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Assim como no caso do EGFR, o Colégio Americano de Patologia indica a pesquisa de rearranjo ALK - EML4 para todos os pacientes com componente adenocarcinomatoso na biópsia. Os testes são feitos, em geral, sequencialmente por serem mutuamente excludentes, iniciando-se pela pesquisa do EGFR e, caso negativo, investiga-se ALK - EML4. Isso porque sua prevalência na população é baixa, não ultrapassando 4-7%.

Base científica: a indicação acima baseia-se no estudo fase III, prospectivo, randomizado PROFILE 1014, que comparou crizotinibe versus quimioterapia baseada em platina (cis ou carboplatina) mais pemetrexede no tratamento de primeira linha dos pacientes com rearranjo ALK, o qual mostrou maior taxa de resposta (TR) e a sobrevida livre de progressão (SLP) com o uso da terapia alvo (TR 74% x 45%, $p < 0,001$ / SLP 10,9 m x 7,0 m, HR 0,45).³⁸

- 2ª linha: inibidor de ALK - ceritinibe 750 mg via oral, uma vez ao dia, continuamente ou alectinibe 600 mg via oral, duas vezes ao dia, continuamente (2ª geração) (NE2 GRA) ou quimioterapia com doublet de platina. (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÕES

A Food and Drug Administration (FDA) aprovou os inibidores de ALK de segunda geração, Ceritinibe e Alectinibe, para o tratamento dos pacientes que falharam terapia prévia com Crizotinibe ou foram intolerantes ao mesmo sem estudos de fase III, baseados nos dados preliminares de TR e SLP

Base científica: em relação ao ceritinibe, um dos estudos I mostrou TR de 56% e SLP de aproximadamente 7 meses.³⁹

Já em relação ao alectinibe, o principal estudo, fase II, mostrou TR de 50% e SLP de 8,9 meses.⁴⁰ Ambas as drogas penetram a barreira hematoencefálica. No Brasil não há aprovação das mesmas, de modo que os pacientes são abordados como os não portadores de mutação e virgens de tratamento; ou seja, o tratamento de escolha é quimioterapia com doublet de platina.

OUTRAS CONSIDERAÇÕES

O tratamento do adenocarcinoma de pulmão mudou radicalmente desde a melhor compreensão do papel da *driver mutation* (mutação alvo) na carcinogênese. Atualmente, a ideia de uma assinatura genética associada à grande parte desses tumores tem motivado o aumento dos estudos buscando drogas alvo para as mutações encontradas. O Lung Cancer Consortium Mutation mostrou que cerca de 64% dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão tem alguma mutação, porém nem todas de significado clínico conhecido. Os maiores centros do mundo especializados no tratamento do câncer de pulmão sugerem a inclusão destes pacientes com mutações em ensaios clínicos sempre que possível.

Há evidência de que condutas semelhantes às acima citadas possam ser relevantes em outras mutações, como o uso de crizotinibe em 1ª linha metastática (NE2 GRB) ou 2ª linha após falha à doublet de platina (NE2 GRA) nos portadores de mutação de ROS1, que ocorre em 1-2% dos casos. Em função de o terminal tirosina cinase do ROS1 ser semelhante ao terminal do ALK, crizotinibe foi testado em estudo fase I com 50 pacientes, alcançando TR de 72% e SLP de 19,2 meses.⁴¹ Para as demais mutações encontradas, ainda são preliminares os dados que validam terapias alvo, de forma que estes pacientes são tratados como não portadores de mutação.

Câncer de pulmão células não-pequenas subtipo escamoso

- 1ª linha: quimioterapia baseada em platina em combinação com outro agente citotóxico por não mais que 6 ciclos (4 a 6 ciclos).

CONSIDERAÇÕES

Base científica: o benefício de quimioterapia com doublet de platina para pacientes com CPNPC metastático é conhecido há décadas. Entretanto, a avaliação da melhor combinação com platina se iniciou com estudo de Schiller et al publicado em 2002.² Os resultados foram semelhantes entre os esquemas estudados e até aquele momento a escolha das drogas não se baseava por características histológicas e sim pelo perfil de toxicidade e tolerância de cada medicação. Em 2008, Scagliotti et al demonstrou que a histologia é um fator importante na definição do tratamento quimioterápico quando os resultados de seu estudo revelaram que a associação de cisplatina com gencitabina parece oferecer resultados superiores a associação de cisplatina com pemetrexede em pacientes com subtipo escamoso.⁴

No mesmo período, pacientes com histologia escamosa foram excluídos dos estudos de fase III de doublet de platina com associação de bevacizumabe (ECOG 4599 e AVAIL) pela toxicidade proibitiva revelada em estudo de fase II.^{9,10}

A partir dos conhecimentos adquiridos por esses ensaios, pacientes com subtipo escamoso não devem receber tratamento com bevacizumabe e ou pemetrexede. As demais associações descritas se baseiam em referências semelhantes a histologia não escamosa.

- Terapias subseqüentes:

- Nivolumabe 3 mg/kg IV a cada 2 semanas. (NE1 GRA)
- Pembrolizumabe 2 mg/kg IV a cada 3 semanas. (NE1 GRA)
- Docetaxel 75 mg/m² a cada 21 dias. (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Quimioterapia por muito tempo foi a única opção neste cenário, entretanto estudos recentes com imunoterapia revelam a superioridade de agentes como nivolumabe e pembrolizumabe em relação a quimioterapia no contexto da refratariedade e/ou progressão de doença após primeira linha de tratamento também em pacientes com histologia escamosa.

Base científica: o estudo randomizado de fase III, CheckMate-017, comparou nivolumabe versus docetaxel em pacientes com CPNPC histologia escamosa após progressão de primeira linha. A taxa de resposta no braço tratado com nivolumabe foi de 20% e 9% no braço tratado com docetaxel (P = 0,008). A frequência de eventos adversos grau 3 e 4 também foi menor no braço tratado com nivolumabe (7%) quando comparado com docetaxel (55%).⁴²

O estudo randomizado de fase II/III, KEYNOTE-010 avaliou o uso de pembrolizumabe em pacientes com CPNPC tratados previamente com quimioterapia baseada em platina que apresentavam PDL1 positivo (>= 1%). Esse estudo inclui pacientes com histologia escamosa e os resultados já descritos neste capítulo favorecem o uso de pembrolizumabe nesse contexto.²²

Os demais agentes, excluindo pemetrexede, bevacizumabe e inibidores de tirosinoquinase, devem ser considerados em terapias subseqüentes em pacientes com histologia escamosa como descrito na histologia não escamosa.

REFERÊNCIAS

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995 Oct 7;311(7010):899-909.
2. Joan H. Schiller, David Harrington, Chandra P. Belani, et al, for the Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.
3. Karen Kelly, John Crowley, Paul A. Bunn Jr, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 2001 Jul 1;19(13):3210-8.
4. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3543-51
5. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15;21(16):3016-24
6. Smit EF, van Meerbeek JP, Lianes P, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 1;21(21):3909-17
7. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al; Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Nov 1;20(21):4285-91
8. D'Addario G1, Pintilie M, Leigh NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol.* 2005 May 1;23(13):2926-36

9. Sandler A1, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542-50.
10. Reck M1, von Pawel J, Zatloukal P, et al; BO17704 Study Group. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol.* 2010 Sep;21(9):1804-9.
11. Azzoli CG1, Temin S, Aliff T, et al; American Society of Clinical Oncology. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29(28):3825-31
12. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013;31:2849-2853.
13. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 10;31(23):2895-902.
14. Patel JD1, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Dec 1;31(34):4349-57.
15. Barlesi F1, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 20;31(24):3004-11.

16. Bruce E, Johnson, Fairouz Kabbinavar, Louis Fehrenbacher, et al. ATLAS: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIB Trial Comparing Bevacizumab Therapy With or Without Erlotinib, After Completion of Chemotherapy, With Bevacizumab for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1
17. Cappuzzo F1, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al; SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010 Jun.
- 18 Fidiias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:591-598.
19. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006;52:155-163.
20. Frances A. Shepherd, Janet Dancey, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *JCO* May 10, 2000.
21. Hossein Borghaei, Luis Paz-Ares, Leora Horn, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627-1639
22. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small- cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.
23. Hanna N, Shepherd F A, Fossella F V, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 22:1589, 2004

24. Alexis B, Cortot, Clarisse Audigier-Valette, Olivier Molinier et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9005)
25. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 23;384(9944):665-73
26. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, et al, for the LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:143, 2014
27. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al, for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group* Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.
28. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008 Nov 22;372(9652):1809
29. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al. Randomized Phase III Trial of Erlotinib Versus Docetaxel As Second- or Third-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:981, 2013
30. Tony S. Mok, Yi-Long Wu, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-57
31. Tetsuya Mitsudomi, Satoshi Morita, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG 3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:121-

32. Makoto Maemondo, Akira Inoue, et al. Gefitinib or Chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362:2380-88
33. Caicun Zhou, Yi-Long Wu, et al. Erlotinib versus Chemotherapy as first line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG - 0802): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12:735-42
34. Rafael Rosell, Enric Carcereny, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:239-46
35. Lecia V. Sequist, James Chih-Hsin Yang, et al. Phase 3 study of Afatinib or Cisplatin plus Pemetrexed in patients with metastatic Lung Adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327-34
36. Yi-Long Wu, Caicun Zhou, et al. Afatinib versus Cisplatin plus Gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-LUNG 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2014; 15:231-22
37. Pasi A. Janne, James Chih-Hsin Yang, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1689-99.
38. Benjamin J. Solomon, Tony Mok, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167-77.
39. Alice T. Shaw, Dong-Wan Kim, et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:1189-97.
40. Sai-Hong Ignatius Ou, Jin Seok Ahn, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 34:661-668.
41. Alice T. Shaw, Sai-Hong I. Ou, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:1963-71.
42. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123-135.

