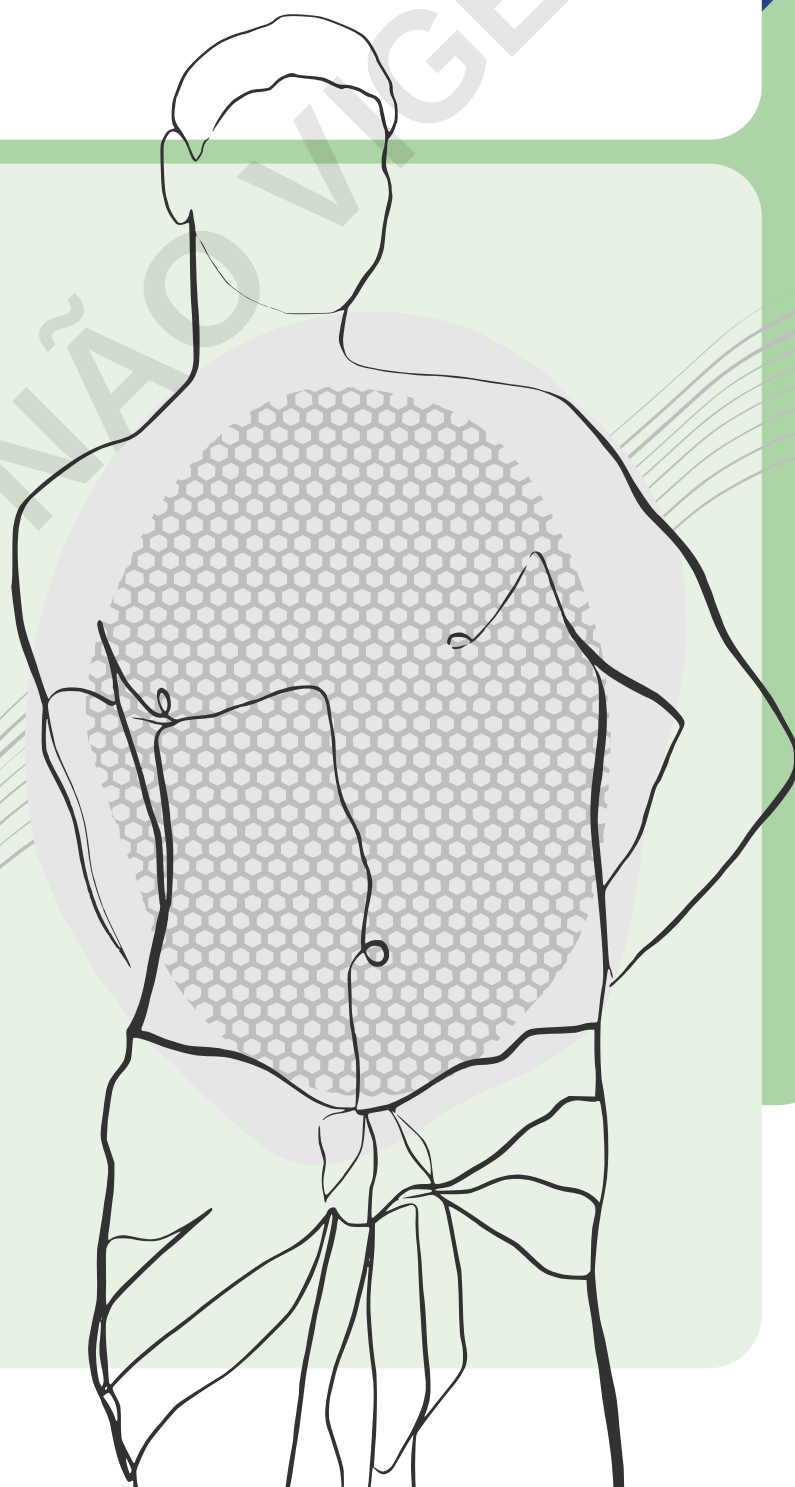


Pulmão não-pequenas células: doença avançada

20
24



Colaboração

GBOT
Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica

Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores de pulmão não-pequenas células: doença avançada. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Torácicos SBOC

Dr. William Nassib William Junior

Dra. Aknar Freire de Carvalho Calabrich

Dra. Mariana Tosello Laloni

Dr. Guilherme Geib

Dra. Eldsamira da Silva Mascarenhas

Dr. Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima

Colaboração

Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Pulmão não-pequenas células: doença avançada" DATA DE PUBLICAÇÃO 08/05/2024 PRESIDENTE Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo PRESIDENTE ELEITA (2025) Angélica Nogueira Rodrigues PRESIDENTE DE HONRA Dr. Carlos Gil Ferreira DIRETORIA Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos e Dr. Fernando Meton ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) ILUSTRAÇÕES Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "São Sebastião" de Ticiano Vecellio, 1575) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP TELEFONE (11) 3179-0090

Lista de abreviaturas

ACTH	<i>Adrenocorticotropic Hormone</i> (hormônio adrenocorticotrópico)
ALK/ALK	Gene ou proteína <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUC	<i>Area under the curve</i> (área sob a curva)
BRAF/BRAF	Gene ou proteína B-Raf
CPNPC	Câncer de pulmão não-pequenas células
EGFR	Gene <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EV	Endovenoso
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	Força de recomendação
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
MET/MET	<i>Mesenchymal epithelial transition factor</i>
NE	Nível de evidência
NTRK/NTRK	Gene ou proteína <i>Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1</i>
PD-1	<i>Programmed cell death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PS	<i>Performance status</i>
QT	Quimioterapia
RET/RET	<i>Rearranged during transfection</i>
RM	Ressonância magnética
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
T4	Tetraiodotironina
TC	Tomografia computadorizada
TKI	<i>Tyrosin-kinase inhibitor</i> (inibidor de tirosina-quinase)
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireoide)
VO	Via oral
WJTOG	<i>West Japan Thoracic Oncology Group</i>

Estadiamento

Vide capítulo de doença localizada.

VERSÃO NÃO VIGENTE

Exames para estadiamento

Exames de imagem

PET/CT (se não disponível, substituir por TC tórax, abdome e pelve e acrescentar cintilografia óssea);

RM de crânio.

Exames laboratoriais¹

Hemograma;

Função hepática;

Função renal com eletrólitos;

Glicemia;

Em caso de utilização de imunoterapia, considerar avaliar, conforme indicação clínica: TSH, T4 livre, ACTH, sorologias HIV e hepatites, amilase, lipase e urina I.

Anatomopatológico

Pesquisa de mutações de *EGFR*, *BRAF*, *MET skipping 14*, *KRAS*, *HER2*, e fusões de *ALK*, *ROS1*, *RET* e *NTRK* para todos os pacientes com histologia não-escamosa e expressão de PD-L1 por imuno-histoquímica para todos CPNPC (se disponível, painel de sequenciamento genético para ampliar outras mutações).²

Tratamento

Sem mutação dirigida

1ª linha

PD-L1 < 1% ou desconhecido

Não-escamoso

Platina (Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 75 mg/m²) + Pemetrexede 500 mg/m² + Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de manutenção com Pembrolizumabe* e Pemetrexede por um total de 35 ciclos NE ALTO/FR FORTE

Carboplatina AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m² + Bevacizumabe 15 mg/kg + Atezolizumabe 1.200 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de manutenção com Atezolizumabe** e Bevacizumabe NE ALTO/FR FORTE

Carboplatina AUC 6, EV, D1 + Nab-Paclitaxel 100 mg/m², EV, D1, D8 e D15 + Atezolizumabe 1.200 mg D1, a cada 3 semanas, seguido de manutenção com Atezolizumabe** NE ALTO/FR FORTE

Platina (Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 75 mg/m²) + Pemetrexede 500 mg/m² + Nivolumabe 360 mg EV D1 a cada 3 semanas + Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1 a cada 6 semanas por 2 ciclos, seguido de manutenção com Nivolumabe 360 mg EV D1 a cada 3 semanas + Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1 a cada 6 semanas por até 24 meses NE ALTO/FR FORTE

Platina (Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 75 mg/m²) + Pemetrexede 500 mg/m² + Cemiplimabe 350 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de manutenção com Cemiplimabe e Pemetrexede até progressão de doença ou total de 35 ciclos NE ALTO/FR FORTE

Platina (Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 75 mg/m²) + Pemetrexede 500 mg/m² + Tremelimumabe 75 mg + Durvalumabe 1.500 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de dose única adicional de Tremelimumabe 75 mg EV na semana 16 + Durvalumabe 1.500 mg com ou sem Pemetrexede 500 mg/m² EV D1 a cada 4 semanas, até progressão de doença NE ALTO/FR FORTE

Escamoso

Carboplatina AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m² (ou Nab-Paclitaxel 100 mg/m² EV D1, D8 e D15) + Pembrolizumabe* 200 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de manutenção com Pembrolizumabe* por um total de 35 ciclos NE ALTO/FR FORTE

Carboplatina AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m² + Nivolumabe 360 mg EV D1 a cada 3 semanas + Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1 a cada 6 semanas por 2 ciclos, seguido de manutenção com Nivolumabe 360 mg EV D1 a cada 3 semanas + Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1 a cada 6 semanas por até 24 meses NE ALTO/FR FORTE

Carboplatina AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m² + Cemiplimabe 350 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de manutenção com Cemiplimabe até progressão de doença ou até de 35 ciclos NE ALTO/FR FORTE

Platina (Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 75 mg/m²) EV D1 + Gencitabina 1.000 -1.250 mg/m² EV D1 e D8 + Tremelimumabe 75 mg EV D1 + Durvalumabe 1.500 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de 1 dose de Tremelimumabe 75 mg EV na semana 16 + manutenção com Durvalumabe 1.500 mg EV D1 a cada 4 semanas até progressão de doença NE ALTO/FR FORTE

*O Pembrolizumabe pode ser feito na dose de 200 mg EV D1 a cada 3 semanas ou 400 mg EV D1 a cada 6 semanas.

**O atezolizumabe pode ser feito na dose de 1680 mg EV D1 a cada 4 semanas

PD-L1 1-49%

Mesmas opções de PD-L1 < 1%

Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas por 35 ciclos ou 400 mg EV D1 a cada 6 semanas por 18 ciclos NE ALTO/FR FRACA

PD-L1 ≥ 50%

Mesmas opções de PD-L1 < 1%

Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas por 35 ciclos ou 400 mg EV D1 a cada 6 semanas por 18 ciclos NE ALTO/FR FORTE

Atezolizumabe 1.200 mg a cada 3 semanas ou 1.680 mg (2 ampolas de 840 mg) a cada 4 semanas NE ALTO/FR FORTE

Cemiplimabe 350 mg EV D1 a cada 3 semanas por até 3 anos NE ALTO/FR FORTE



Considerações e bases científicas para recomendações

CPNPC não-escamoso:

- Estudo Keynote-189: fase III com 616 pacientes, independente do *status* PD-L1, randomizou 2 grupos, um com platina, pemetrexede e pembrolizumabe *versus* platina e pemetrexede, demonstrou ganho em SG de 69% *versus* 49% em 12 meses (HR 0,49; IC 95% 0,38-0,64), taxa de resposta de 48% *versus* 19%.³ Última atualização de 5 anos de *follow-up* demonstrou SG 3 anos depois de completados os 35 ciclos de 71,9%, demonstrando manutenção de resposta prolongada após os 35 ciclos⁴.

- Estudo IMpower150: fase III com 1.202 pacientes, compara carboplatina, paclitaxel e bevacizumabe contra as 3 drogas adicionadas a atezolizumabe, estudo revela ganho em SG de 19,2 *versus* 14,7 meses (HR 0,78; IC 95% 0,64-0,96).⁵

- Estudo IMpower130: fase III com 724 pacientes, randomizou pacientes para carboplatina, nab-paclitaxel e atezolizumabe ou QT apenas, demonstrando ganho de SG de 18,6 meses *versus* 13,9 meses com a adição do atezolizumabe (HR 0,79; IC 95% 0,64-0,98).⁶

- Estudo Empower Lung-3: fase III com 466 pacientes *EGFR/ALK/ROS* negativos, independente da expressão do PD-L1, randomizou para dupla de platina combinado a cemiplimabe ou placebo. Houve aumento da SG mediana 21,1 *versus* 12,9 meses (HR 0,65; IC 95% 0,51-0,81, $p=0,0003$) e taxa de resposta de 43,6% *versus* 22,1%.⁷

CPNPC escamoso

- Estudo Keynote 407: fase III com 559 pacientes, independente do *status* PD-L1, randomiza grupo carboplatina, paclitaxel, pembrolizumabe *versus* carboplatina e paclitaxel, revela ganho em SG de 15,9 *versus* 11,3 meses (HR 0,64; IC 95% 0,49-0,85), taxa de resposta de 58% *versus* 38%.⁸ Atualização de 5 anos do Keynote-407 corroborou o benefício da adição da imunoterapia em tumores escamosos com SG em 5 anos de 18% *versus* 9,7%.⁹

- Estudo Empower Lung-3: vide acima

Esquemas com dupla combinação de imunoterapia (não escamoso e escamoso):

- Estudo CheckMate 9LA: fase III com 1.150 pacientes, independente do PD-L1 e *EGFR/ALK* negativos, randomizou a QT dupla de platina com ou sem dupla imunoterapia (nivolumabe e ipilimumabe), e demonstrou ganho de SG (mediana de 14,1 *versus* 10,7 meses; HR 0,69 IC96,71% 0,55-0,87; $p=0,00065$) em favor da QT-imunoterapia.¹⁰

- Estudo Poseidon: fase III com 1.013 pacientes, independente do PD-L1 e *EGFR/ALK* negativos, randomizou a QT dupla de platina isolada ou combinada a durvalumabe ou dupla imunoterapia (durvalumabe e tremelimumabe). Os resultados demonstraram aumento da SLP (HR 0,72; IC 95% 0,60-0,86; $p=0,0003$) e SG (HR 0,77; IC 95% 0,65-0,92; $p=0,003$) no braço da QT + dupla imunoterapia comparado à QT isolada. O braço da QT + durvalumabe não atingiu significância estatística para SG (HR 0,86; IC 95% 0,72-1,02; $p=0,0758$).¹¹

Esquemas monodroga (escamoso e não-escamoso)

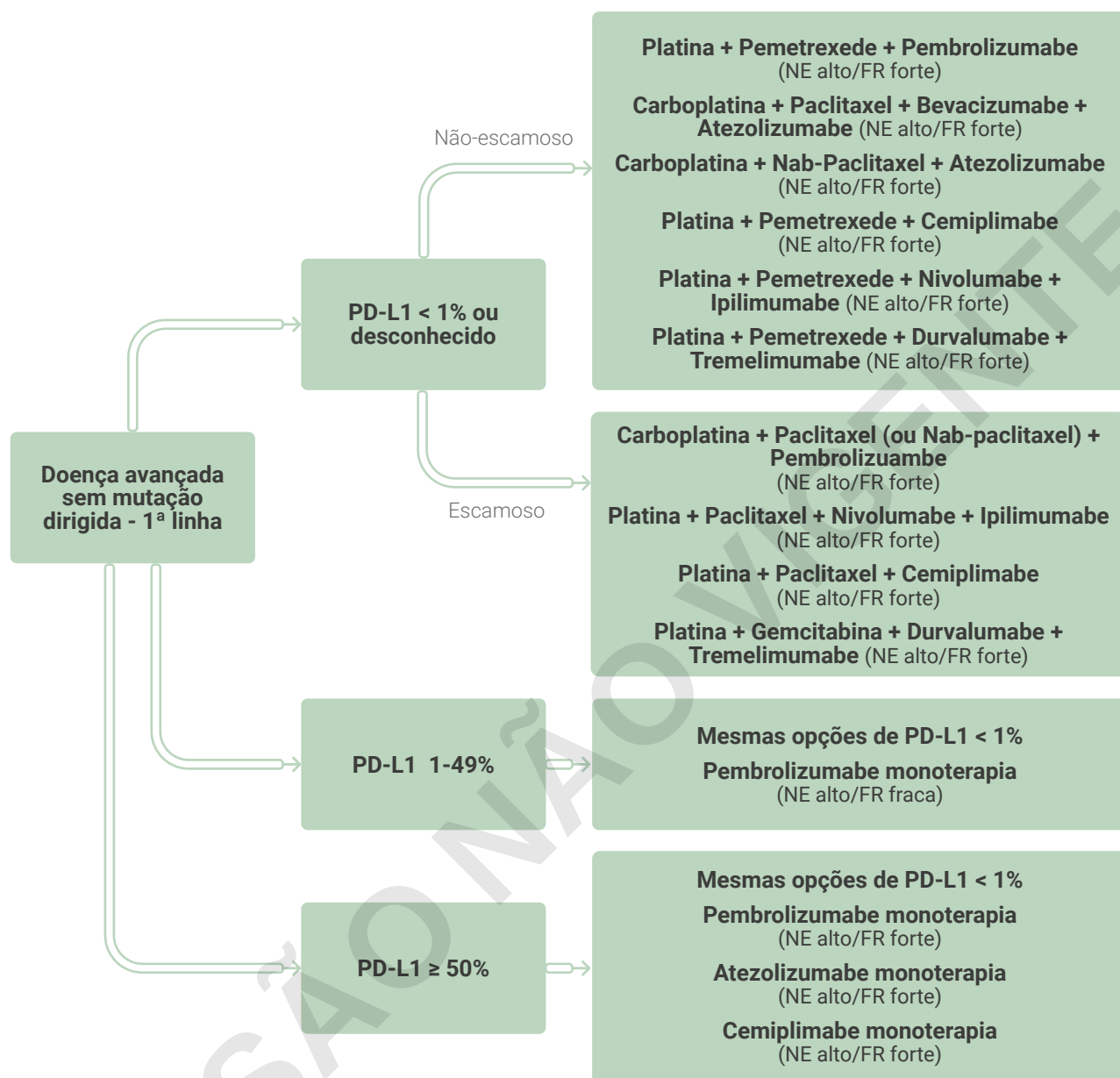
- Estudo Keynote-042: fase III com 1.274 pacientes com PD-L1 $\geq 1\%$, comparando pembrolizumabe *versus* QT, estudo revelou ganho em SG de 20 *versus* 12,2 meses (HR 0,69 IC 95% 0,56–0,85).¹²

- Estudo Keynote-024: fase III com 305 pacientes, PD-L1 $\geq 50\%$, randomizou 2 grupos de pacientes, um utilizou pembrolizumabe *versus* grupo controle tratado com QT, demonstrou ganho em SG de 30 *versus* 14,2 meses (HR 0,63; IC 95% 0,47-0,86).¹³

- Estudo IMpower 110: fase III, demonstrou superioridade de atezolizumabe sobre QT no subgrupo de pacientes com CPCNP *EGFR/ALK* negativos e com PD-L1 alto expressor, com SG mediana de 20,2 *versus* 13,1 meses; (HR 0,59; $p=0,01$).¹⁴

- Estudo Empower-Lung-1: com 710 pacientes (ex-)fumantes (ITT), PD-L1 $\geq 50\%$ ($n=563$), randomizou para 2 grupos comparando cemiplimabe monodroga *versus* QT convencional. Houve redução no risco de morte de 43% (HR 0,57; IC 95% 0,42-0,77; $p=0,0002$) e na progressão de 46% (HR 0,54; IC 95% 0,43-0,58; $p<0,0001$).¹⁵

Fluxograma para tratamento da doença avançada sem mutação dirigida (1ª linha)



Terapias subsequentes

Nivolumabe quinzenal (Nivolumabe 3 mg/kg EV D1 a cada 2 semanas) NE ALTO/FR FORTE
Nivolumabe (Nivolumabe 480 mg EV D1 a cada 4 semanas) NE ALTO/FR FORTE
Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas (ou 400 mg EV D1 a cada 6 semanas) (se PD-L1 $\geq$ 1%) NE ALTO/FR FORTE
Atezolizumabe 1.200 mg EV D1 a cada 3 semanas (ou 1.680 mg EV D1 a cada 4 semanas) NE ALTO/FR FORTE
Docetaxel 75 mg/m ² EV D1 a cada 3 semanas NE ALTO/FR FORTE
Docetaxel 75 mg/m ² + Ramucirumabe 10 mg/kg EV D1 a cada 3 semanas NE ALTO/FR FORTE
Docetaxel 75 mg/m ² EV D1 + Nintedanibe 200 mg VO 12/12h D2 a D21 a cada 3 semanas (histologia não-escamosa) NE ALTO/FR FORTE
Paclitaxel 90 mg/m ² EV D1,D8 e D15 + Bevacizumabe 10 mg/kg D1 e D15 a cada 4 semanas NE MODERADO/FR FRACA
Previamente tratados com imunoterapia isolada: Carboplatina AUC 5 + Pemetrexede 500 mg/m ² EV D1 (não-escamoso) ou gemcitabina 1.000-1.250 mg/m ² EV D1 e D8 (escamoso) ou Paclitaxel 200 mg/m ² (escamoso e não-escamoso) $\pm$ Bevacizumabe 15 mg/kg EV D1 (apenas em não-escamoso) previamente tratados com imunoterapia isolada NE ALTO/FR FORTE
Pemetrexede 500 mg/m ² EV D1 a cada 3 semanas (histologia não-escamosa) NE ALTO/FR FORTE
Afatinibe 40 mg VO 1x/dia continuamente (histologia escamosa) NE ALTO/FR FRACA
Previamente tratados com imunoterapia isolada: Carboplatina AUC 5 + Pemetrexede 500 mg/m ² EV D1 (não-escamoso) ou gemcitabina 1.000-1.250 mg/m ² EV D1 e D8 (escamoso) ou Paclitaxel 200 mg/m ² (escamoso e não-escamoso) $\pm$ Bevacizumabe 15 mg/kg EV D1 (apenas em não-escamoso) previamente tratados com imunoterapia isolada NE ALTO/FR FORTE

Considerações e bases científicas para recomendações

A escolha da terapia de 2ª linha ou linhas subsequentes deve levar em consideração o esquema utilizado anteriormente, tipo histológico, PS e efeitos colaterais dos medicamentos. Para pacientes que tenham recebido imunoterapia (anti-PD-1 e anti-PD-L1) como 1ª linha, a terapia subsequente não deve incluir esquemas com estes medicamentos. Caso o paciente tenha recebido imunoterapia isolada como 1ª linha de tratamento, esquemas de combinação com platina devem ser considerados. Os protocolos mencionados são opções para pacientes resistentes ou não candidatos a platina. Os estudos que embasam a utilização de imunoterapia são:

- CheckMate-057 mostrou ganho de SG significativo com o uso de nivolumabe comparado a docetaxel em pacientes com histologia não-escamosa (12,2 *versus* 9,4 meses; HR 0,73; IC 95% 0,59-0,89; $p=0,002$).¹⁶ A dose fixa a cada 4 semanas é equivalente e pode trazer maior comodidade;¹⁷
- CheckMate-017 mostrou ganho de SG significativo com o uso de nivolumabe comparado a docetaxel em pacientes com histologia escamosa (9,2 *versus* 6 meses; HR 0,59; IC 95% 0,44-0,79; $p<0,001$);¹⁸
- Keynote-010 mostrou ganho de SG significativo, para pacientes de qualquer histologia, com expressão de PD-L1, com o uso de pembrolizumabe 2 mg/kg quando comparado a docetaxel (10,4 *versus* 8,5 meses; HR 0,71; IC 95% 0,58-0,88; $p=0,0008$);¹⁹
- OAK *trial* mostrou ganho de SG significativo, para pacientes de qualquer histologia, com o uso de atezolizumabe comparado a docetaxel (13,8 *versus* 9,6 meses; HR 0,73; IC 95% 0,62-0,87; $p=0,0003$).²⁰

QT é o padrão de tratamento para pacientes que já falharam a imunoterapia isolada ou combinada. Os estudos que avaliaram imunoterapia monodroga como tratamento inicial permitiram o tratamento com dupla de platina na progressão. Docetaxel confere ganho de SG comparado ao melhor suporte clínico (7,0 *versus* 4,6 meses; $p=0,047$).²¹

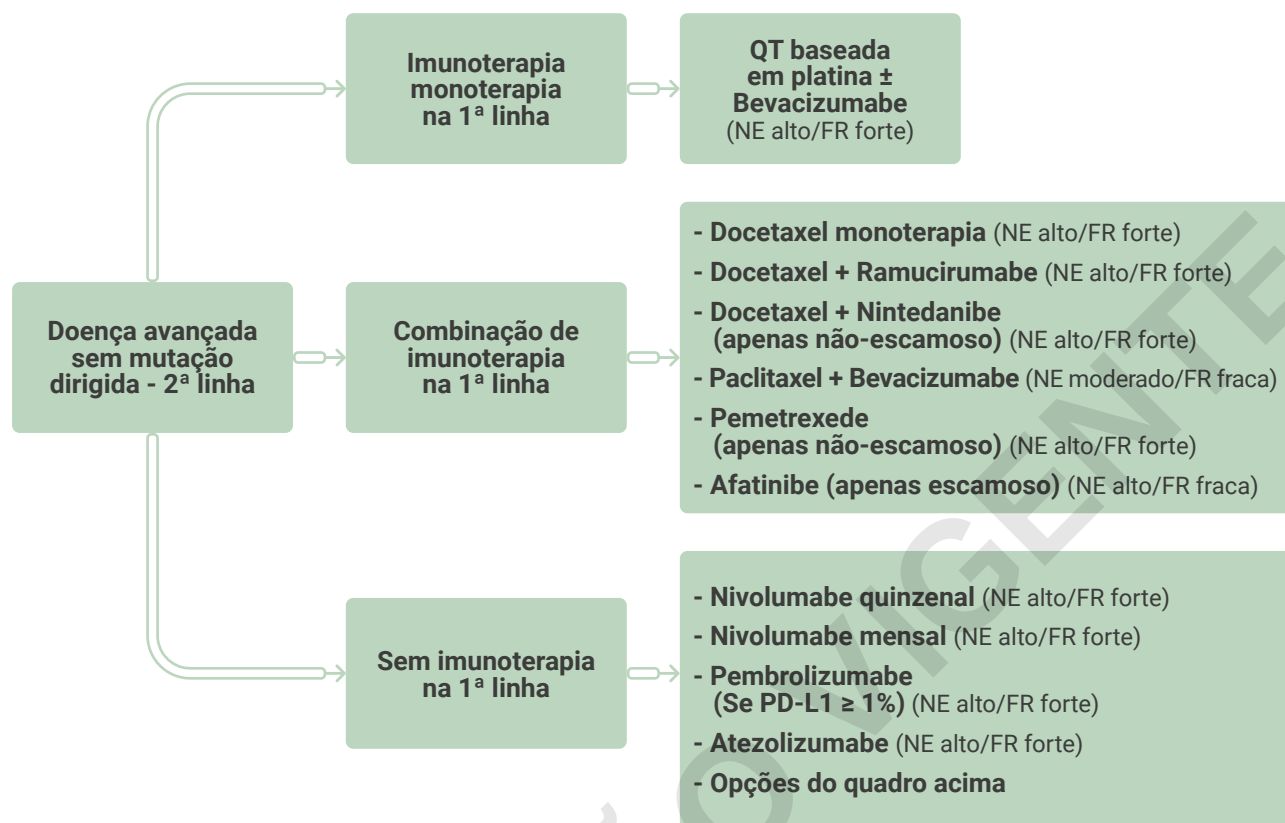
O estudo Revel mostrou também ganho de SG com a adição do antiangiogênico ramucirumabe ao docetaxel (10,5 *versus* 9,1 meses; HR 0,86; IC 95% 0,75-0,98; $p=0,023$).²² Assim como o estudo Lume-Lung 1, que comparou docetaxel e nintedanibe com a droga isolada (10,9 *versus* 7,9 meses; HR 0,75; IC 95% 0,60-0,92; $p=0,0073$).²³

Pemetrexede isolado pode ser utilizado para pacientes de histologia não-escamosa, e não expostos previamente ao medicamento.²⁴

O uso de Paclitaxel e bevacizumabe comparado ao docetaxel foi investigado no estudo Ultimate, com benefício significativo de SLP (5,4 *versus* 3,9 meses; HR 0,62; IC 95% 0,44-0,86; $p=0,005$).²⁵

Para pacientes com histologia escamosa, o uso de afatinibe pode ser considerado pelo ganho de sobrevida global, comparado ao erlotinibe, no estudo Lux-Lung 8 (7,9 *versus* 6,8 meses; HR 0,81; IC 95% 0,69-0,95; $p=0,0077$).²⁶

Fluxograma para tratamento da doença avançada sem mutação dirigida (2ª linha)



Com mutação dirigida

EGFR (mutações de sensibilidade)

1ª linha

Preferencial

- Osimertinibe 80 mg VO 1x/dia continuamente NE ALTO/FR FORTE.
- Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 75 mg/m² EV D1 + Pemetrexede 500 mg/m² EV D1 + Osimertinibe 80 mg VO 1x/dia D1 a D21 a cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de manutenção com Pemetrexede 500 mg/m² EV D1 + Osimertinibe 80 mg VO 1x/dia D1 a D21 a cada 3 semanas.

Opções NE ALTO/FR FORTE

- Gefitinibe 250 mg VO 1x/dia continuamente.
- Erlotinibe 150 mg VO 1x/dia continuamente.
- Afatinibe 40 mg VO 1x/dia continuamente.
- Erlotinibe 150 mg VO 1x/dia continuamente + Ramucirumabe 10 mg/kg EV a cada 2 semanas.

2ª linha

- Osimertinibe 80 mg VO 1x/dia continuamente (se mutação T790M positiva e uso de TKI-EGFR 1ª ou 2ª geração na 1ª linha) NE ALTO/FR FORTE.
- Carboplatina AUC 5 EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos + Pemetrexede 500 mg EV D1 a cada 3 semanas até progressão + Amivantamabe na seguinte dose: 1.400 (1.750 mg se 80 kg) semanalmente por 4 semanas seguido de 1.750 mg (2.100 mg se 80 kg) EV D1 a cada 3 ciclos iniciando no 3º ciclo até progressão NE ALTO/FR FORTE.
- QT (*doublet* de platina) ± Bevacizumabe NE ALTO/FR FORTE.
- Carboplatina + Paclitaxel + Bevacizumabe + Atezolizumabe (conforme esquema descrito na 1ª linha) NE ALTO/FR FORTE.

3ª linha

- As linhas subsequentes a partir da terceira linha seguem as mesmas diretrizes dos tumores sem mutação conhecida. A pesquisa de mutações de resistência após inibidor de 3ª geração deve ser encorajada num ambiente de pesquisa clínica.
- Não favorecemos a utilização de imunoterapia.

EGFR (inserção no éxon 20)

1ª linha

- Carboplatina AUC 5 EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos + Pemetrexede 500 mg EV D1 a cada 3 semanas até progressão + Amivantamabe na seguinte dose: 1.400 (1.750 mg se ≥ 80 kg) semanalmente por 4 semanas seguido de 1.750 mg (2.100 mg se ≥ 80 kg) EV D1 a cada 3 ciclos iniciando no 3º ciclo até progressão **NE ALTO/FR FORTE**.

2ª linha

- Amivantamabe 1.050 mg (1.400 mg se ≥ 80 kg) EV D1, semanalmente, por 4 semanas, seguido de 1.050 mg (1.400 mg se ≥ 80 kg) EV D1, a cada 2 semanas (se não receberam Amivantamabe previamente) **NE ALTO/FR FORTE**.



Considerações e bases científicas para recomendações

A seleção dos pacientes para o uso de TKI deve ser feita tendo como base os critérios genotípicos e realizado rotineiramente para todos os que apresentam componente de adenocarcinoma na biópsia, de acordo com recomendações do Colégio Americano de Patologia. As mutações ativadoras do *EGFR* representam os principais *drivers* CPNPC, sendo representadas em sua grande maioria (85%) pelas deleções do exon 19 e por mutações pontuais no exon 21 (L858R). As inserções no exon 20 (Exon20ins) aparecem em terceiro lugar nesse cenário ($\leq 12\%$). A prevalência da mutação varia de, aproximadamente, 15% na população ocidental até 60% em algumas séries que avaliaram a população asiática, exclusivamente.

As indicações acima baseiam-se no estudo Flaura que inicialmente demonstrou SLP quando comparado com outros TKIs e mais recente demonstrou ganho de SG²⁷ e em diversos estudos de fase III, prospectivos, randomizados, os quais compararam TKI *versus* QT baseada em platina no tratamento de 1ª linha de pacientes com mutação de *EGFR* e mostraram maior taxa de resposta e de SLP com o uso de TKIs. Os principais estudos são:

- Osimertinibe *versus* gefitinibe ou erlotinibe: Flaura (SG 38,6 *versus* 31,8 meses; HR 0,799);²⁷
- Gefitinibe *versus* QT: Ipss (SLP 9,5 *versus* 6,3 meses; HR 0,48), WJTOG 3405 (9,2 *versus* 6,3 meses; HR 0,49) e NEJ-002 (SLP 11 *versus* 5,4 meses; HR 0,30).²⁸⁻³⁰
- Erlotinibe *versus* QT: Optimal (13 *versus* 4,6 meses; HR 0,16) e Eurtac (9,7 *versus* 5,2 meses; HR 0,37).^{31,32}
- Afatinibe *versus* QT: Lux-Lung 3 (11 *versus* 6,9 meses; HR 0,58) e Lux-Lung 6 (11 *versus* 5,6 meses; HR 0,28).^{32,33}

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).

Estudos clínicos mais recentes têm avaliado o papel do tratamento combinado de inibidor de *EGFR* combinado a QT ou antiangiogênicos.

O estudo Flaura2 demonstrou que osimertinibe combinado a QT com platina e pemetrexede levou a um aumento da SLP (HR 0,62; $p < 0,001$) com aumento de controle no SNC.³⁵ O regime de QT + osimertinibe representa uma das opções preferenciais de 1ª linha, porém não está clara qual população deve ser tratada com osimertinibe monodroga versus a combinação. Já o estudo Mariposa avaliou o uso de lasertinibe (TKI de 3ª geração) combinado a amivantamabe *versus* osimertinibe. Houve aumento da SLP de 30% favorecendo a combinação (HR 0,60; $p < 0,001$).³⁶ Este regime ainda não está aprovado pela Anvisa.

O estudo Relay avaliou o uso de erlotinibe 150 mg/dia combinado ou não com ramucirumabe 10 mg/kg a cada 2 semanas e demonstrou ganho de SLP de 12,4 meses para 19,4 meses (HR=0,59; IC 95%: 0,46, 0,76).³⁷ Já o estudo NEJ009 avaliou a combinação de gefitinibe 250 mg/dia e QT (carboplatina AUC 5 + pemetrexede 500 mg/m² a cada 3 semanas por até 6 ciclos), com ganho de SG para a combinação (50,9 *versus* 38,8 meses; HR 0,722).³⁸ No geral, as combinações evidenciam maior toxicidade, sendo que as combinações com osimertinibe estão sendo estudadas mas ainda sem dados publicados.

A ASCO preconiza que todos os pacientes com mutação ativadora do *EGFR* expostos a um TKI de 1ª ou 2ª 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.

Nestes pacientes, a recomendação é o uso do TKI de 3ª geração osimertinibe, baseado em estudo de fase II com 253 pacientes mostrando taxa de resposta de 61% e SLP aproximada de 10 meses. Dados muito superiores aos que se encontram com QT padrão.³⁹ Recentemente foi publicado o estudo Mariposa-2, que avaliou o uso de amivantamabe + QT combinado ou não a lazertinibe (um TKI do *EGFR* de 3ª geração) *versus* QT apenas em pacientes após progressão ao osimertinibe. Houve benefício na SLP (HR 0,44 e 0,48; $p < 0,001$) e taxa de resposta (63%, 64% e 36%) em ambos os grupos experimentais comparados a QT, respectivamente.⁴⁰ Quando a pesquisa dessa mutação não estiver presente, no cenário de pacientes mutados, mais recentemente, tivemos o resultado do IMpower150, que demonstrou benefício da imunoterapia na subpopulação de 111 pacientes com mutação de *EGFR* ou *ALK* num cenário de tratamento prévio com inibidor (SLP 9,1 *versus* 6,1; HR 0,59).^{5,41}

O estudo Attlas mostrou aumento de SLP (8,5 *versus* 5,6 meses; HR 0,62) sem aumento de SG em pacientes tratados com carboplatina, paclitaxel, bevacizumabe e atezolizumabe *versus* carboplatina e pemetrexede.⁴²

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.

O estudo Chrysalis, de fase 1, avaliou o uso de amivantamabe, um anticorpo bi-específico para *EGFR* e *MET*, em coorte de pacientes com mutação *EGFR* inserção no éxon 20. A taxa de resposta foi de 40%, e a mediana de duração de resposta foi de 11,1 meses (IC95% 6,9 – não atingido).⁴³

Entretanto, o estudo Papillon avaliou o uso de amivantamabe combinado a QT em primeira linha em pacientes com *EGFR* inserção no éxon 20. Houve redução no risco de progressão ou morte de 60% (SLP 11,4 *versus* 6,7 meses; HR 0,40; $p < 0,01$) e esta é a opção de primeira linha de tratamento preferencial.⁴⁴

ALK

1ª linha

Preferencial

- Alectinibe 600 mg VO 12/12h continuamente **NE ALTO/FR FORTE**.
- Brigatinibe 90 mg/dia VO D1 a D7, seguido de 180 mg VO a partir do D8, continuamente **NE ALTO/FR FORTE**.
- Lorlatinibe 100 mg VO 1x/dia, continuamente **NE ALTO/FR FORTE**.

Opção

- Crizotinibe 250 mg VO 12/12h continuamente **NE ALTO/FR FRACA**.

2ª linha

- Alectinibe (se Crizotinibe na 1ª linha) **NE MODERADO/FR FORTE**.
- Brigatinibe (se Crizotinibe na 1ª linha) **NE MODERADO/FR FORTE**.
- Lorlatinibe, se disponível (fora do rol da ANS) (se Crizotinibe, Alectinibe ou Brigatinibe na 1ª linha) **NE MODERADO/FR FORTE**.
- QT *doublet* de platina **NE ALTO/FR FRACA**.
- Carboplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe + Atezolizumabe **NE BAIXO/FR FRACA**.



Considerações e bases científicas para recomendações

Assim como no caso do *EGFR*, o Colégio Americano de Patologia indica a pesquisa de rearranjo *ALK* para todos os pacientes com componente de adenocarcinoma 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*. Isso porque sua prevalência na população é baixa, não ultrapassando 4–7%.

A indicação acima baseia-se no estudo fase III, o *Alex trial*,⁴⁵ que comparou alectinibe *versus* crizotinibe em 303 pacientes. Última atualização evidenciou mediana foi de 35 meses no grupo alectinibe *versus* 11 meses

no grupo crizotinibe (HR 0,43). Os resultados de SG ainda não estão maduros. E também do Profile 1014,⁴⁶ que comparou crizotinibe *versus* QT baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) com pemetrexede no tratamento de 1ª linha dos pacientes com rearranjo *ALK*, o qual mostrou maior taxa de resposta SLP com o uso da terapia alvo (TR 74% *versus* 45%; $p < 0,001$ e SLP 10,9 *versus* 7,0 meses; HR 0,45).

O estudo Alta 1L comprovou a eficácia do brigatinibe em 1ª linha, quando comparado com crizotinibe. A SLP mediana foi de 24 *versus* 11 meses (HR 0,49; IC 95% 0,35-0,68; $P < 0,0001$).⁴⁷

O uso de lorlatinibe na 1ª linha foi corroborado pelo estudo de fase 3 Crown, em que o braço controle recebeu crizotinibe. A taxa de SLP em 12 meses foi de 78% *versus* 39% (HR 0,28; IC 95% 0,19-0,41; $P < 0,001$). Além do mais, lorlatinibe é altamente eficaz em metástases cerebrais, com taxa de resposta intracraniana de 82% *versus* 23%.⁴⁸

No estudo IMpower150, a adição de atezolizumabe à combinação de bevacizumabe, carboplatina e paclitaxel melhorou a SLP e a SG em 800 pacientes com CPNPC avançado. O benefício do SLP também foi observado no subconjunto de 111 pacientes com mutações do *EGFR* ou translocações de *ALK*, todos os quais progrediram em um agente alvo anterior (SLP 9,7 *versus* 6,1 meses; HR 0,59; IC 95% 0,37-0,94). Esses pacientes também experimentaram uma tendência à melhora da SG (não atingida *versus* 17,5 meses; HR 0,54), embora a diferença não tenha atingido significância estatística. Na população geral do estudo, eventos adversos graves ocorreram em 25% daqueles que também receberam atezolizumabe, contra 19% daqueles que receberam apenas terapia padrão.⁴¹

No cenário de segunda linha pós alectinibe, recomendamos que, se possível, o paciente realize uma nova biópsia da lesão, a fim de identificar o possível mecanismo de resistência e avaliar sensibilidade ao lorlatinibe e/ou brigatinibe. Se o paciente utilizou crizotinibe previamente, pode-se utilizar alectinibe, brigatinibe ou lorlatinibe em segunda linha.⁴⁷⁻⁵¹

O uso de lorlatinibe no tratamento de CPNPC avançado com rearranjo de *ALK*, previamente tratado com 1 ou mais inibidores de *ALK*, foi investigado em um estudo multicêntrico de fase II. A TRO variou de 47,2% a 33,3% e a taxa de resposta intracraniana variou de 53% a 41,7%. Entre os 93 pacientes com resposta objetiva confirmada, o tempo para resposta mediano foi de 1,4 meses. Assim, o lorlatinibe pode representar uma opção de tratamento eficaz para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas *ALK*-positivo em segunda ou demais linhas.⁵⁰

No cenário de progressão ao crizotinibe, o brigatinibe, outro inibidor de *ALK* de segunda geração, também foi avaliado quanto sua eficácia e segurança em estudo de fase II. Os resultados evidenciaram uma taxa de resposta de 56%, SLP mediana de 16,7 meses (IC 95%; 11,6-21,4) e SG mediana de 34,1 meses (27,7-não atingida). A TR intracraniana em pacientes com lesões cerebrais mensuráveis foi 67%, com duração mediana de resposta de 16,6 meses.⁵¹ O alectinibe demonstrou taxa de resposta de 50%, resposta em SNC de 57% e SLP de 8,9 meses em pacientes previamente refratários a crizotinibe, podendo ou não terem recebido QT.⁵²

Como mencionado anteriormente, os dados no subgrupo de pacientes mutados com combinação de imunoterapia com QT do IMpower150 trouxe a possibilidade da utilização da combinação nessa população, porém esses dados são limitados, em função disso a QT (*doublet* de platina, pemetrexede e platina, como opção favorável pela histologia) permanece como opção favorável.

O tratamento do adenocarcinoma de pulmão mudou radicalmente desde a melhor compreensão do papel da mutação dirigida 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 têm 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.

O estudo Libreto-431, fase III, randomizou 212 pacientes virgens de tratamento com fusão do RET para selpercatinibe *versus* dupla de platina com ou sem pembrolizumabe demonstrando aumento da SLP (234,8 *versus* 11,2 meses; HR 0,46; $p < 0,001$) e taxa de resposta 84% *versus* 65%, respectivamente. Em SNC, o HR para progressão foi de 0,28 (se disponível, fora do rol ANS).⁵³

ROS1

1ª linha (preferencial):

- Crizotinibe 250 mg VO 12/12 hs continuamente (se disponível, fora do rol da ANS) **NE MODERADO/FR FORTE**.

ROS1 é um receptor de tirosina quinase que pode estar alterado em CPNPC resultando em desregulação e sinalização inapropriada através do domínio da quinase ROS1. A presença de rearranjo ROS1 é associada à resposta aos inibidores orais de tirosina quinase de ROS1. Resultados de estudo fase II com 50 pacientes, demonstrou TR de 72% e SLP de 19,2 meses com crizotinibe.⁵⁴

BRAF

- Dabrafenibe + Trametinibe **NE MODERADO/FR FORTE**.

BRAF é uma quinase serina/treonina, parte da via de sinalização MAP/ERK que podem ser encontradas em CPNPC. A presença de uma mutação específica resultando na modificação da posição do aminoácido 600 (p.V600E) está associada com a resposta a inibidores orais de BRAF e MEK. A Anvisa aprovou recentemente a associação de dabrafenibe e trametinibe (se disponível, fora do rol ANS) para o tratamento de pacientes com CPNPC com mutação em BRAF.⁵⁵

NTRK

1ª linha (preferencial):

- Larotrectinibe NE MODERADO/FR FORTE.

NTRK 1/2/3 são quinase dos receptores de tirosina quinase que são estão alterados em CPNPC e em outros tipos de tumor, resultando na desregulação e sinalização inapropriada. Larotrectinibe⁵⁶ é um inibidor de tirosina quinase oral, recentemente aprovado pela Anvisa, que inibe o TRK em vários tipos de tumores sólidos positivos para fusão de *NTRK* (se disponível, fora do rol da ANS).

MET skipping éxon 14

1ª linha (preferencial)

- Capmatinibe 400 mg VO 12/12 h continuamente NE MODERADO/FR FORTE ;
ou
- Tepotinibe 500 mg VO 1 x/dia continuamente NE MODERADO/FR FORTE.

A ativação da via do *MET* pode ser causada por hiperexpressão, amplificação gênica ou mutação do tipo *skipping* do éxon 14. Esta última ocorre em 3-4% dos pacientes com CPNPC. O capmatinibe (se disponível, fora do rol ANS) é um inibidor seletivo potente do receptor de MET, e a sua aprovação pelo FDA e pela Anvisa se baseou nos resultados do estudo de fase II, Geometry mono-1, em pacientes com tumores com mutação do tipo *splicing* do éxon 14 do *MET*. A taxa de resposta objetiva foi de 68% entre pacientes sem tratamento e 41% entre os previamente tratados, com base na avaliação de um comitê de revisão independente. O estudo também demonstrou uma duração mediana de resposta de 12,6 e 9,7 meses, respectivamente. Os efeitos adversos mais comuns foram náuseas, fadiga, vômitos, dispneia e diminuição do apetite.⁵⁷

Já o tepotinibe (se disponível, fora do rol ANS), outro inibidor seletivo de *MET*, também foi aprovado pelo FDA e pela Anvisa com base no estudo de fase II, Vision, que demonstrou taxa de resposta objetiva de 46% e duração mediana de benefício de 11,1 meses, e as toxicidades mais frequentes foram: edema periférico, náuseas, diarreia, elevação de creatinina e hipoalbuminemia.⁵⁸

Assim, o uso de terapia alvo para pacientes com CPNPC com mutação do tipo *skipping* do éxon 14 do *MET* podem receber a terapia alvo com capmatinibe ou tepotinibe em 1ª linha, ou em linhas subsequentes.

KRAS G12C (2ª linha ou mais)

Segunda linha ou mais:

- Sotorasibe 960 mg VO 1x/dia continuamente **NE ALTO/FR FORTE**.

Esta mutação pode ser encontrada em até 13% dos casos de CPNPC. Recentemente foram apresentados os resultados do CodeBreak200, fase III comparando sotorasibe a docetaxel na 2ª linha, em pacientes com mutação KRAS G12C. Este estudo demonstrou TR 28 *versus* 13% e SLP 5,6 *versus* 4,5 meses respectivamente, com menor toxicidade para o sotorasibe (se disponível fora do rol ANS).^{59,60} Assim, o uso de terapia alvo para pacientes com CPNPC, com mutação do tipo G12C no gene *KRAS*, pode ser utilizada após falha a QT baseada em platina (combinada ou não à imunoterapia).

Mutação *HER2*

Segunda linha:

- Trastuzumabe-deruxtecana 5,4 mg/kg EV D1 a cada 3 semanas

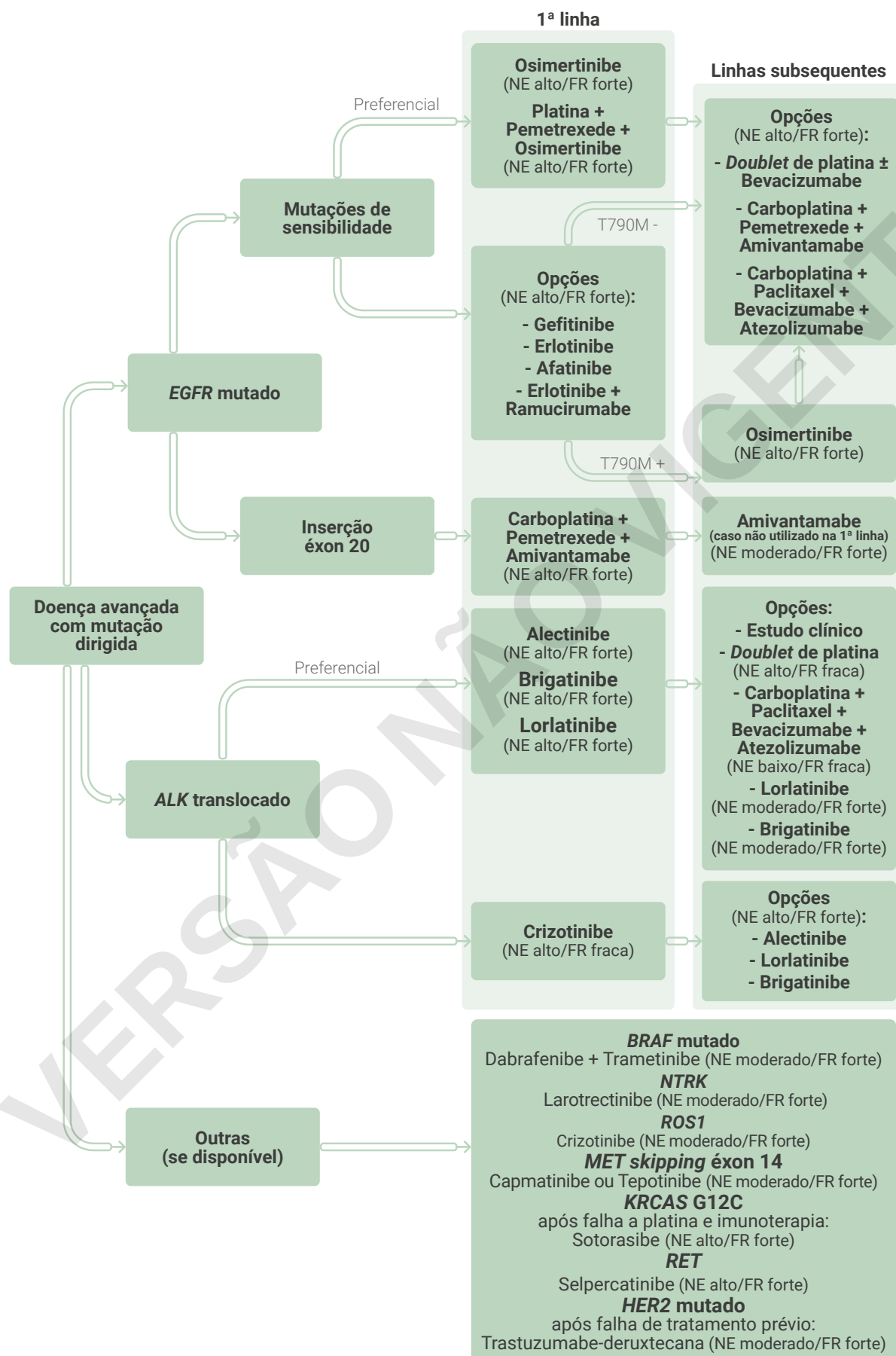
NE MODERADO/FR FORTE.



Considerações e bases científicas para recomendações

O estudo Destiny-Lung2, 54 pacientes com mutação de *HER2* previamente tratados foram randomizados para receberem 5,4 mg/kg ou 6,4 mg/kg de trastuzumabe-deruxtecana. A taxa de resposta foi de 49% e 56%, respectivamente, com um melhor perfil de toxicidade na dose menor.⁶¹

Fluxograma para tratamento da doença avançada com mutação dirigida



Referências

1. Wainstein AJ, Calabrich A, Melo AC de, Buzaid AC, Katz A, Anjos CA dos, et al. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. *Br J Oncol*. 2017;13(43):1–15.
2. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Mar;142(3):321–46.
3. 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. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
4. Garassino MC, Gadgeel SM, Speranza G, Felip E, Gonzalez EE, Gomez MD, et al. 973MO KEYNOTE-189 5-year update: First-line pembrolizumab (pembro) + pemetrexed (pem) and platinum vs placebo (pbo) + pem and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC. *Ann Oncol*. 1o de setembro de 2022;33:S992–3.
5. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2288–301.
6. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):924–37.
7. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol*. 2023 Jun;18(6):755–68.
8. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 22;379(21):2040–51.
9. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gumus M, Vicente Baz D, Mazieres J, et al. 974MO 5-year update from KEYNOTE-407: Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. setembro de 2022;33:S993–4.
10. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, 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.

- 11.** Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 20;41(6):1213–27.
- 12.** Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 04;393(10183):1819–30.
- 13.** Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 10;375(19):1823–33.
- 14.** Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1328–39.
- 15.** Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 13 de fevereiro de 2021;397(10274):592–604.
- 16.** 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. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
- 17.** Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2018 01;29(11):2208–13.
- 18.** Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
- 19.** Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, 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 Apr 9;387(10027):1540–50.
- 20.** 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. *Lancet*. 2017 21;389(10066):255–65.
- 21.** Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, 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. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2095–103.

- 22.** Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, 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.
- 23.** Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. 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*. 2014 Feb;15(2):143–55.
- 24.** Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, 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*. 2004 May 1;22(9):1589–97.
- 25.** Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, Le Moulec S, Barlesi F, Zalcman G, 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*. 2016 May 20;34(15_suppl):9005–9005.
- 26.** Soria J-C, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):897–907.
- 27.** Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):41–50.
- 28.** Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947–57.
- 29.** Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):121–8.
- 30.** Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2380–8.
- 31.** Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, 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 multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):735–42.

- 32.** Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, 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 multi-centre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239–46.
- 33.** Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, 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, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):213–22.
- 34.** Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327–34.
- 35.** Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JCH, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2023 Nov 23;389(21):1935–48.
- 36.** Cho BC, Felip E, Hayashi H, Thomas M, Lu S, Besse B, et al. MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2022 Feb;18(6):639–47.
- 37.** Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1655–69.
- 38.** Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 10;38(2):124–36.
- 39.** Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 Apr 30;372(18):1689–99.
- 40.** Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol.* 2024 Jan;35(1):77–90.
- 41.** Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019 May;7(5):387–401.
- 42.** Park S, Kim TM, Han JY, Lee GW, Shim BY, Lee YG, et al. Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR - or ALK -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATTLAS, KCSG-LU19-04). *J Clin Oncol.* 2024 Apr 10;42(11):1241–51

- 43.** Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 20;39(30):3391–402.
- 44.** Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med*. 2023 Nov 30;389(22):2039–51.
- 45.** Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 31;377(9):829–38.
- 46.** Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167–77.
- 47.** Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor–Naive ALK-Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 1;38(31):3592–603.
- 48.** Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2018–29.
- 49.** Ou S-HI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC-H, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):661–8.
- 50.** Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1654–67.
- 51.** Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, West HL, Reckamp KL, Leighl NB, et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *J Thorac Oncol*. 2020 Mar;15(3):404–15.
- 52.** Ou SHI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JCH, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):661–8.
- 53.** Drilon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov*. 2017;7(4):400–9.

- 54.** Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963–71.
- 55.** Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1307–16.
- 56.** Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Feb 21 [cited 2019 Nov 13]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714448>.
- 57.** Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):944–57.
- 58.** Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):931–43.
- 59.** Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1207–17.
- 60.** Langen AJ de, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AMC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 4 de março de 2023;401(10378):733–46.
- 61.** Goto K, Goto Y, Kubo T, Ninomiya K, Kim SW, Planchard D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Nov 1;41(31):4852–63.

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.s boc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA