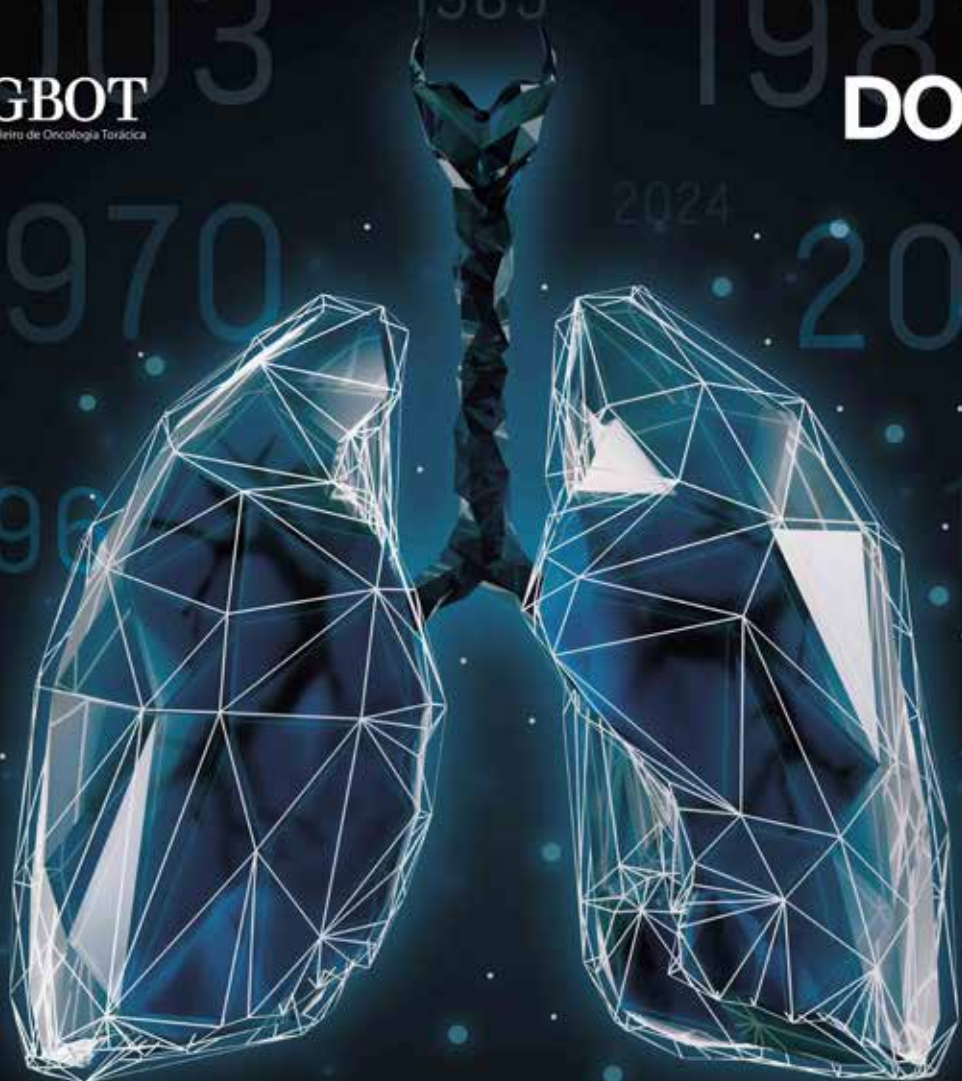




A HISTÓRIA DA

ONCOLOGIA TORÁCICA

BASEADA EM EVIDÊNCIAS

CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC)

A HISTÓRIA DA

ONCOLOGIA TORÁCICA

BASEADA EM EVIDÊNCIAS

CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC)

EDITORES

CLARISSA BALDOTTO
VLADMIR CLÁUDIO CORDEIRO DE LIMA
SAMIRA MASCARENHAS
ANA CAROLINE ZIMMER GELATTI
CINTHYA STERNBERG

RIO DE JANEIRO - 1ª EDIÇÃO
2024

DOC



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | www.somosadoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Gerente comercial

Thiago Garcia

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Coordenação de projetos

Mariana Lopes

Marketing

Alanderson Verissimo, Amanda Lopes, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Editor e revisor do livro

Bruno Aires

Designers gráficos

Clarissa Duarte, Jean Ferreira, Monica Mendes e Pablo Souza

Comercial

Allan Gomes, Ana Sousa, Camila Diniz, Ingrid Faria, Jéssica Oliveira e Sâmia Nascimento

Produção gráfica

Abraão Araújo, Lucelena Vidal, Sophie Blanco e Viviane Telles

A história da Oncologia Torácica baseada em evidências - Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) / Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT); Clarissa Baldotto, Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima, Samira Mascarenhas, Ana Caroline Zimmer Gelatti e Cinthya Sternberg (eds.) - Rio de Janeiro: DOC, 2024. 1ª edição - 180p.

ISBN 978-85-8400-183-5

1. Medicina; 2. Saúde; 3. Oncologia; 4. Câncer; 5. Pulmão; 6. A história da Oncologia Torácica baseada em evidências. I. Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT); II. Baldotto, Clarissa; III. Lima, Vladimir Cláudio Cordeiro; IV. Mascarenhas, Samira; V. Gelatti, Ana Caroline Zimmer; VI. Sternberg, Cinthya

CDD-616-006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

PREFÁCIO

É com grande entusiasmo que apresento a você, caro leitor, este compêndio especial dedicado aos artigos científicos que moldaram a história da Oncologia Torácica. A Oncologia Torácica tem testemunhado uma transformação notável desde seus primeiros dias. Este volume é um tributo ao progresso contínuo que moldou nossa compreensão e a abordagem dessas condições complexas e desafiadoras.

A escolha dos artigos apresentados aqui foi orientada por um compromisso com a excelência e a relevância histórica. Cada artigo foi selecionado com base em seu impacto significativo, sua contribuição para a evolução da prática clínica e sua capacidade de iluminar aspectos cruciais da Oncologia Torácica. O objetivo é oferecer ao leitor uma visão cuidadosa, elaborada pelo autor de cada capítulo, dos marcos que definiram e redefiniram o campo, desde os primeiros conceitos pioneiros até as inovações mais recentes que estão mudando o cenário da Oncologia Torácica.

O percurso da Oncologia Torácica é caracterizado por uma intersecção fascinante entre ciência básica e prática clínica. Nos primeiros dias, o entendimento do câncer torácico era limitado e muitas vezes impreciso. Os tratamentos eram rudimentares e frequentemente ineficazes e a taxa de sobrevivência era baixa. No entanto, por meio da pesquisa Incansável e da inovação contínua, a Oncologia Torácica evoluiu significativamente. Os artigos reunidos neste livro documentam essa evolução, destacando descobertas fundamentais que abriram novas fronteiras no diagnóstico e no tratamento do câncer torácico.

Os artigos mais recentes reforçam a introdução de novas tecnologias e abordagens terapêuticas que revolucionaram o tratamento do câncer torácico. A introdução de terapias-alvo e imunoterapias, por exemplo, marcou um ponto de inflexão importante. Esses artigos demonstram como a identificação de mutações genéticas específicas e a manipulação do sistema imunológico podem levar a tratamentos mais eficazes e menos invasivos. O impacto dessas inovações é palpável, não apenas nas taxas de sobrevivência, mas também na qualidade de vida dos pacientes.

Outro aspecto importante abordado por esses artigos é o desenvolvimento de estratégias multidisciplinares e personalizadas para o tratamento do câncer

torácico. A colaboração entre oncologistas clínicos, radio-oncologistas, cirurgiões, radiologistas e patologistas tem sido essencial para o progresso no manejo dessas condições. Os artigos aqui reunidos ilustram como essa abordagem colaborativa contribuiu para a criação de planos de tratamento mais eficazes e adaptados às necessidades individuais dos pacientes.

O progresso na Oncologia Torácica também é evidenciado pela crescente ênfase em estudos clínicos e na pesquisa translacional. Esses artigos documentam os desafios e o sucesso dos ensaios clínicos que testaram novas terapias e abordagens, fornecendo dados cruciais que orientam a prática clínica atual. A evolução das diretrizes de tratamento e a integração de novas evidências científicas são aspectos centrais discutidos nesses estudos, refletindo a dinâmica constante do campo.

Este livro é, portanto, mais do que uma coleção de artigos científicos: é um testemunho do trabalho árduo e da dedicação de muitos indivíduos comprometidos em melhorar a vida dos pacientes com câncer torácico. A cada avanço documentado, vemos um reflexo do progresso contínuo e da esperança renovada. É minha sincera esperança que, ao explorar este compêndio, você encontre não apenas uma fonte valiosa de conhecimento, mas também uma inspiração para continuar a busca pela excelência na Oncologia Torácica.

À medida que avançamos para um futuro cheio de novas descobertas e inovações, que este livro sirva como um lembrete do quão longe chegamos e das promessas que ainda estão por vir. Que ele inspire, eduque e continue a ser um recurso essencial para todos aqueles que, como nós, estão empenhados em enfrentar os desafios e celebrar as vitórias na luta contra o câncer torácico.

Com profunda admiração e gratidão,

Clarissa Mathias

Presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) de 2019 a 2021

APRESENTAÇÃO

É com imenso prazer que apresento esta obra significativa, dedicada ao câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), fruto de uma curadoria meticulosa realizada pelo Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT). Este livro não apenas revisita, mas também celebra os marcos científicos que moldaram a evolução da Oncologia Torácica ao longo dos anos. Com esta compilação de artigos científicos fundamentais, buscamos fornecer uma visão abrangente e aprofundada dos avanços no diagnóstico, no tratamento e no manejo dessa doença que representa um dos maiores desafios na Oncologia moderna.

O câncer de pulmão de não pequenas células constitui a maioria dos casos de câncer de pulmão, tornando o entendimento de sua biologia, progressão e tratamento essencial para a comunidade médica. Cada artigo selecionado para este livro foi um divisor de águas em sua própria época, contribuindo significativamente para o avanço da ciência e para a prática médica. Esses estudos não apenas elucidaram aspectos cruciais da patologia do CPNPC, mas também abriram novos caminhos para abordagens terapêuticas inovadoras.

Além de reunir essas publicações pioneiras, convidamos especialistas renomados para comentar cada artigo, proporcionando contextos históricos e científicos que destacam a importância de cada descoberta e como ela influenciou práticas subsequentes. Esses comentários enriquecem a leitura, oferecendo uma perspectiva contemporânea e integrativa que liga o passado ao estado atual do conhecimento.

Esta obra é destinada a oncologistas, pesquisadores, acadêmicos e estudantes que se dedicam ao estudo e ao tratamento do câncer de pulmão, bem como a qualquer profissional de Saúde que deseje aprofundar seu entendimento sobre um dos campos mais desafiadores da Medicina. Esperamos que este livro sirva como uma fonte valiosa de conhecimento e inspiração e que perpetue o legado dos muitos cientistas cujo trabalho árduo e dedicação têm salvado inúmeras vidas.

Agradeço profundamente a todos os que contribuíram para a realização deste projeto. Que esta publicação inspire novas gerações a continuar a busca Incansável pela evolução da Oncologia Clínica.

Com respeito e admiração,

Clarissa Baldotto

Presidente do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)

SUMÁRIO

PARTE 1 | Quimioterapia em primeira linha

Capítulo 1 | 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;311(7010):899-909. **14**

Capítulo 2 | Schiller JH, Harrington D, Belani CP *et al*; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8. **18**

Capítulo 3 | Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J *et al*. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51. **24**

Capítulo 4 | Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C *et al*. Maintenance pemetrexed plus best supportive care *versus* placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374(9699):1432-40. **28**

Capítulo 5 | 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(23):2849-53. **34**

PARTE 2 | Terapia-alvo na doença avançada

Capítulo 6 | Mok TS, Wu YL, Thongprasert S *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57. **40**

Capítulo 7 | Solomon BJ, Mok T, Kim DW *et al*; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib *versus* chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-77. **44**

Capítulo 8 | Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J *et al*; AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-40. **48**

Capítulo 9 | Peters S, Camidge DR, Shaw AT *et al*; ALEX Trial Investigators. Alectinib *versus* crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-38. **52**

Capítulo 10 | Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D *et al*; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50. **58**

Capítulo 11 | Li BT, Smit EF, Goto Y *et al*; DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2022;386(3):241-51. **62**

Capítulo 12 | Zhou C, Tang KJ, Cho BC *et al*; PAPILLON Investigators. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. N Engl J Med. 2023;389(22):2039-51. **68**

Capítulo 13 | Passaro A, Wang J, Wang Y *et al*; MARIPOSA-2 Investigators. 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;35(1):77-90. **74**

PARTE 3 | Imunoterapia na doença avançada

Capítulo 14 | Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG *et al*; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab *versus* chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33. **80**

Capítulo 15 | Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S *et al*; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-92. **86**

Capítulo 16 | Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M *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;22(2):198-211. **90**

PARTE 4 | Segunda linha de tratamento

Capítulo 17 | Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R *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;18(10):2095-103. **98**

Capítulo 18 | Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV *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;22(9):1589-97. **102**

Capítulo 19 | 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;384(9944):665-73. **108**

Capítulo 20 | 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(2):123-35. **112**

PARTE 5 | Doença localmente avançada

Capítulo 21 | Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E *et al.* Meta-analysis of concomitant *versus* sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2181-90. **118**

Capítulo 22 | Antonia SJ, Villegas A, Daniel D *et al.* PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-29. **124**

PARTE 6 | Doença em estágio inicial

Capítulo 23 | Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV *et al.* LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552-9. **132**

Capítulo 24 | Aberle DR, Adams AM, Berg CD *et al.* National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409. **138**

Capítulo 25 | Wu YL, Tsuboi M, He J *et al.* ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-23. **144**

Capítulo 26 | Felip E, Altorki N, Zhou C *et al.* IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344-57. **148**

Capítulo 27 | Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F *et al.* Postoperative radiotherapy *versus* no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):104-14. **154**

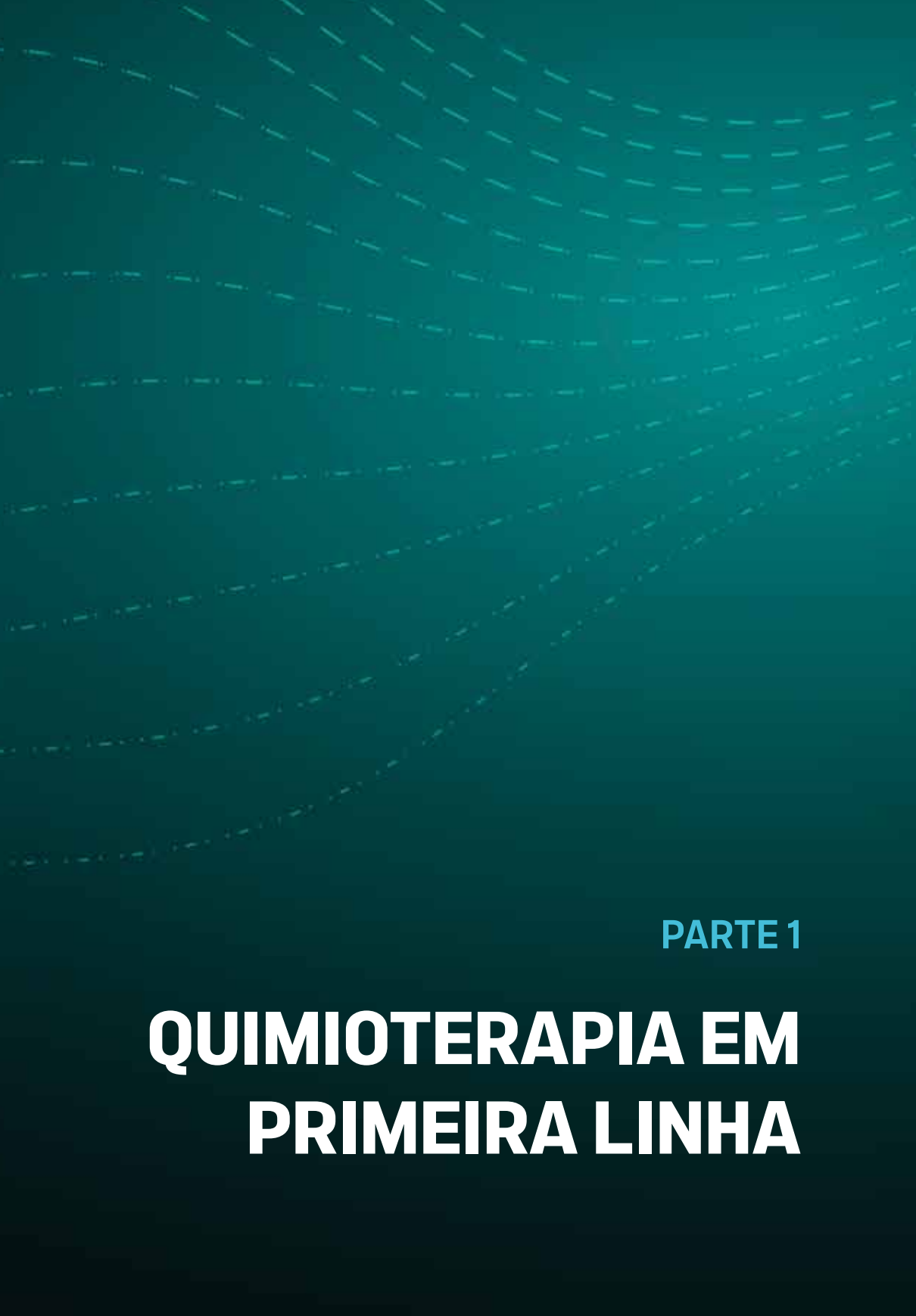
Capítulo 28 | Forde PM, Spicer J, Lu S *et al.* CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-85. **162**

Capítulo 29 | Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS *et al.* ALINA Investigators. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(14):1265-76. **168**

PARTE 7 | Oligometástases

Capítulo 30 | Gomez DR, Tang C, Zhang J *et al.* Local consolidative therapy *vs.* maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1558-65. **174**





PARTE 1

QUIMIOTERAPIA EM PRIMEIRA LINHA

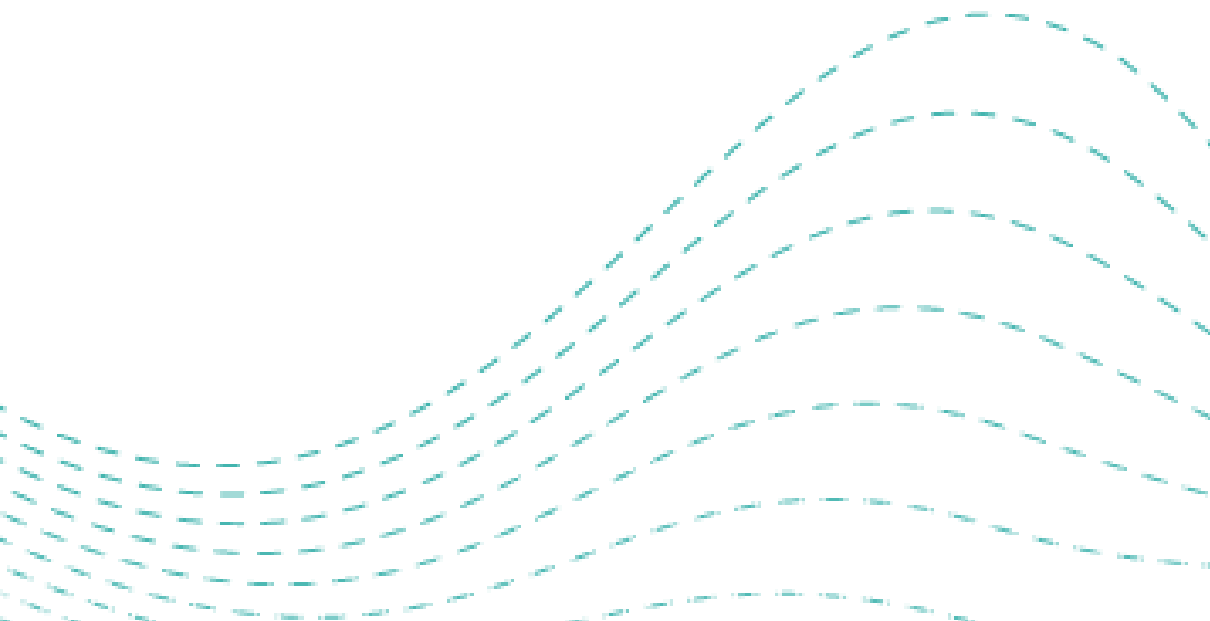


CAPÍTULO 1

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;311(7010):899-909.

por **Carlos Henrique A. Teixeira**

*Oncologista clínico; coordenador da Oncologia Torácica do Hospital Alemão
Oswaldo Cruz, em São Paulo*



ABSTRACT

OBJECTIVE

To evaluate the effect of cytotoxic chemotherapy on survival in patients with non-small cell lung cancer.

DESIGN

Meta-analysis using updated data on individual patients from all available randomised trials, both published and unpublished.

SUBJECTS

9,387 patients (7,151 deaths) from 52 randomised clinical trials.

MAIN OUTCOME MEASURE

Survival.

RESULTS

The results for modern regimens containing cisplatin favoured chemotherapy in all comparisons and reached conventional levels of significance when used with radical radiotherapy and with supportive care. Trials comparing surgery with surgery plus chemotherapy gave a hazard ratio of 0.87 (13% reduction in the risk of death, equivalent to an absolute benefit of 5% at five years). Trials comparing radical radiotherapy with radical radiotherapy plus chemotherapy gave a hazard ratio of 0.87 (13% reduction in the risk of death; absolute benefit of 4% at two years), and trials comparing supportive care with supportive care plus chemotherapy 0.73 (27% reduction in the risk of death; 10% improvement in survival at one year). The essential drugs needed to achieve these effects were not identified. No difference in the size of effect was seen in any subgroup of patients. In all but the radical radiotherapy setting, older trials using long term alkylating agents tended to show a detrimental effect of chemotherapy. This effect reached conventional significance in the adjuvant surgical comparison.

CONCLUSIONS

At the outset of this meta-analysis there was considerable pessimism about the role of chemotherapy in non-small cell lung cancer. These results offer hope of progress and suggest that chemotherapy may have a role in treating this disease.

ANÁLISE DO ESTUDO

O real impacto da quimioterapia na sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão era controverso até meados da década de 1990, apesar de o uso de quimioterapia paliativa ser descrito desde os anos de 1970, utilizando basicamente regimes contendo ciclofosfamida e doxorrubicina. Vários estudos realizados até então consistiam em ensaios pequenos ou inconclusivos e com resultados divergentes. Ao longo dos anos, novos agentes quimioterápicos foram incorporados (como a cisplatina), o que trazia ainda mais heterogeneidade e dificuldade na interpretação dos dados. Foi talvez esta metanálise o primeiro estudo a ratificar o uso da quimioterapia nos diferentes cenários de câncer de pulmão: doença inicial, localmente avançado e metastático¹.

Após um longo trabalho de catalogar e coletar dados publicados e não publicados de 9.387 pacientes, incluídos em 52 ensaios randomizados, desde 1965 até 1991, o Grupo Colaborativo em Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células divulgou os dados preliminares (analisados por intenção de tratar) em um encontro em 1993. O resultado foi posteriormente publicado em 1995¹.

Foram realizadas múltiplas análises individuais sobre o acréscimo da quimioterapia em diversos cenários: quimioterapia e cirurgia *versus* cirurgia isolada; cirurgia mais radioterapia *versus* cirurgia mais radioterapia mais quimioterapia na doença inicial; quimioterapia e radioterapia *versus* radioterapia isolada na doença localmente avançada; e quimioterapia *versus* melhores cuidados de suporte na doença avançada. Estudos de neoadjuvância não foram incluídos nesta análise, pois foram considerados ainda muito preliminares¹.

Quatro subgrupos de quimioterapia foram criados: (1) regimes contendo cisplatina; (2) regimes contendo agentes alquilantes por mais de um ano; (3) regimes contendo etoposídeo ou alcaloides da vInca sem associação com cisplatina; e (4) outros regimes. O uso da quimioterapia reduziu o risco de morte em 27%, com aumento absoluto em um ano de 10% (26% *versus* 16%) nos pacientes com doença avançada que usaram regimes baseados em cisplatina. Dados positivos também foram observados nos estádios mais precoces utilizando regimes baseados em cisplatina. Houve, entretanto, um efeito negativo para os regimes longos com agentes alquilantes. A tabela a seguir mostra os resultados na doença avançada¹.

Tabela 1. Principais resultados da metanálise do uso de quimioterapia no câncer de pulmão de não pequenas células na doença avançada¹

Drogas utilizadas	Braço controle – Melhor suporte clínico			
	HR (IC de 95%)	Valor de p	Benefício absoluto (%)	
			Em 1 ano (15%)	Mediana (4 meses)
Alquilantes (uso prolongado)	1,26 (0,96-1,66)	0,095	-6	-1 mês
Alcaloide da vInca ou etoposídeo	0,87 (0,64-1,20)	0,40	4	½ de mês
Outras drogas	NA	NA	NA	NA
Regimes baseados em cisplatina	0,73 (0,63-0,85)	<0,0001	10	1½ de mês

HR = hazard ratio (razão de risco); IC = intervalo de confiança; NA = não aplicável

CONCLUSÃO

Esta metanálise respaldou, com maior nível de evidência, o uso de quimio-terapia sistêmica no câncer de pulmão, destacando uma evidência maior do impacto central da cisplatina nesses pacientes.

MENSAGEM FINAL

Após décadas de dúvidas, a metanálise do *BMJ*, de 1995, consagrou o papel da quimioterapia no câncer de pulmão de não pequenas células. Naquela época, não foi possível identificar qual droga ou regime seria mais indicado. No entanto, o subgrupo de estudos que incluiu pacien-tes que usaram cisplatina alcançou os melhores resultados. Desde en-tão, regimes baseados em platina ocupam papel central no tratamento do câncer de pulmão.

REFERÊNCIA

1. 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;311(7010):899-909.

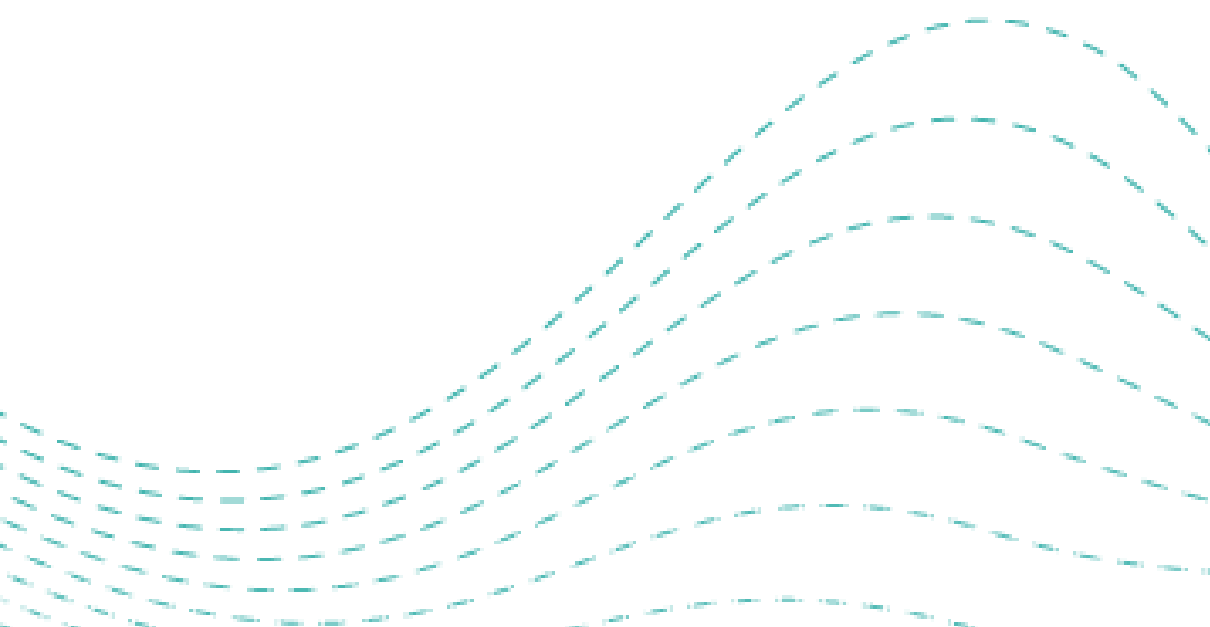


CAPÍTULO 2

Schiller JH, Harrington D, Belani CP *et al*; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.

por **Marcelo Corassa**

Oncologista clínico e pesquisador; líder da Unidade de Oncologia Torácica da Beneficência Portuguesa de São Paulo



INTRODUÇÃO

No início dos anos 2000, pouco se sabia sobre qualquer tipo de tratamento em câncer de pulmão além da quimioterapia. Era o tempo dos estudos clínicos organizados por grupos cooperativos, longe das grandes indústrias farmacêuticas e todo um arsenal de novas terapias baseadas em genômica e imunoterapia. Um tempo em que a expectativa de curar pacientes no cenário metastático ou tratar os pacientes com um comprimido por dia era algo impensável.

Esse foi o tema da minha primeira – e única – conversa com a Dr^a. Joan Schiller, uma senhora extremamente agradável, que me disse, em tradução livre: “Tratar câncer de pulmão na minha época não era complicado. Não havia muito o que escolher além de definir toxicidades. Mas os resultados que nós conseguíamos também eram muito limitados”.

Não sei se a Dr^a. Joan Schiller entende a quantidade de vezes que o nome dela já foi citado informalmente. No Google Scholar, existe uma métrica pré-estabelecida que consegue definir exatamente quantas vezes o estudo foi mencionado em publicações indexadas (mais de 7 mil vezes). Mas, no nosso dia a dia, são infindáveis as vezes que citamos “o estudo do *doublet* de platina da Dr^a. Joan Schiller”, que, definitivamente, pavimentou parte da revolução da Oncologia Torácica no século XXI.

ABSTRACT

BACKGROUND

We conducted a randomized study to determine whether any of three chemotherapy regimens was superior to cisplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer.

METHODS

A total of 1,207 patients with advanced non-small cell lung cancer were randomly assigned to a reference regimen of cisplatin and paclitaxel or to one of three experimental regimens: cisplatin and gemcitabine, cisplatin and docetaxel, or carboplatin and paclitaxel.



RESULTS

The response rate for all 1,155 eligible patients was 19%, with a median survival of 7.9 months (95% CI; 7.3-8.5), a 1-year survival rate of 33% (95% CI; 30%-36%), and a 2-year survival rate of 11% (95% CI; 8%-12%). The response rate and survival did not differ significantly between patients assigned to receive cisplatin and paclitaxel and those assigned to receive any of the three experimental regimens. Treatment with cisplatin and gemcitabine was associated with a significantly longer time to the progression of disease than was treatment with cisplatin and paclitaxel but was more likely to cause grade 3, 4, or 5 renal toxicity (in 9% of patients, versus 3% of those treated with cisplatin plus paclitaxel). Patients with a performance status of 2 had a significantly lower rate of survival than did those with a performance status of 0 or 1.

CONCLUSIONS

None of four chemotherapy regimens offered a significant advantage over the others in the treatment of advanced non-small cell lung cancer.

ANÁLISE DO ESTUDO

A despeito de não levar a nenhuma mudança significativa no tratamento dos pacientes com CPNPC avançado, esse estudo traz a fundação para o esqueleto de vários esquemas de tratamento previstos com diferentes combinações de quimioterapia baseada em platina. Não houve diferença com significância estatística entre os esquemas. Contudo, é notório que, devido aos diferentes padrões de efeitos adversos de cada esquema, a demonstração de que havia eficácia equiparável permitiu determinar quais pacientes teriam melhor tolerância a determinados tipos de tratamento, garantindo redução de toxicidades específicas, sobretudo relacionadas à cisplatina e aos taxanos, que, em combinação, aumentam de forma importante o risco de toxicidade neurológica definitiva¹.

Foram incluídos tanto pacientes estágio IV como pacientes estágio IIIB não candidatos a nenhuma terapia local e que apresentavam efusão pleural ou pericárdica (é importante lembrar que o estadiamento mudou ao longo do tempo)¹. Os três esquemas experimentais podem ser vistos na tabela 1.

Tabela 1. Regimes experimentais utilizados como intervenção no estudo¹

Esquema	Doses e modo de administração
Cisplatina + gencitabina	Cisplatina 75mg/m ² D1 + gencitabina 1.000mg/m ² D1, D8, D15 a cada quatro semanas
Cisplatina + docetaxel	Cisplatina 75mg/m ² D1 + docetaxel 75mg/m ² D1 a cada três semanas
Carboplatina + paclitaxel	Carboplatina AUC5 D1 + paclitaxel 225mg/m ² em três horas D1 a cada três semanas

Como variáveis de estratificação, foram considerados *performance status* (0 ou 1 *versus* 2), perda de peso nos últimos seis meses (< 5% *versus* ≥ 5%), estadiamento (IIIB *versus* IV ou doença recidivada) e metástases cerebrais (presentes *versus* ausentes)¹. Em 2002, o conceito molecular da doença estava restrito a descoberta de alterações no gene KRAS e isso não implicava em nenhum tipo de mudança de terapia, com variáveis consideradas apenas do ponto de vista clínico.

É interessante que o estudo permitia pacientes com doença não mensurável, algo impensável nos estudos atuais. Radioterapia prévia com finalidade antálgica também era permitida. Pacientes com metástases cerebrais necessitavam que a doença estivesse “estável”, ou seja, sem sinais de deterioração¹.

Os resultados, assim como os critérios de avaliação, são vistos de uma forma peculiar quando comparamos aos estudos realizados de 2010 em diante. Um total de 1.207 pacientes foi incluído de outubro de 1996 a maio de 1999, com 95,7% destes sendo randomizados para o estudo. Os grupos tinham características clínicas bastante similares, com idade mediana de 63 anos, predominância do sexo masculino (cerca de 66%), com 61% dos pacientes em *performance status* de 1, 13% com metástases cerebrais e mais de dois terços com perda de peso nos últimos seis meses ≥ 5%¹.

A sobrevida foi muito aquém do contexto do cenário de imunoterapia, terapia-alvo e anticorpos droga-conjugadas. A tabela 2 resume os achados por esquema. Contudo, não foi ultrapassada a mediana de 8 meses para sobrevida global e a taxa de resposta de todos os grupos girou em torno de 19%¹. Conforme discutido previamente, a despeito de não haver significância estatística ou mesmo diferença numérica relevante entre os esquemas, a fundação da combinação com platina como tratamento do CPNPC avançado ocorreu após este estudo.

Reitera-se que os resultados para grupos considerados “mais doentes” foram inferiores, com sobrevida mediana de 10,8, 7,1 e 3,9 meses para pacientes com *performance status* de 0, 1 e 2, respectivamente. As curvas de sobrevida, por sua vez, são uma representação gráfica bastante impactante no que tange ao fato de termos esquemas praticamente equiparáveis em relação à eficácia¹.

Ao observar a tabela 2, é bem claro que não houve benefício de um esquema sobre o outro no que tange a variáveis relacionadas à eficácia. Sendo assim, é importante analisar em separado um ponto extremamente relevante quando se aborda a quimioterapia: a toxicidade. No momento do lançamento deste livro, é muito incomum que encontremos prescrições na assistência ao paciente ou mesmo estudos clínicos que considerem esquemas de cisplatina associada a paclitaxel ou docetaxel como esquemas padrões.

Os tratamentos baseados em pemetrexede para pacientes com histologia não escamosa também preponderaram com o tempo, relegando a escolha de toxicidade entre os esquemas de carboplatina + paclitaxel e cisplatina + gencitabina

– em doses expressivamente menores – para pacientes com histologia escamosa. Ainda assim, é interessante observar os diferentes padrões de toxicidade para entender a relevância desse estudo no contexto atual.

Tabela 2. Resultados de taxa de resposta global e variáveis de sobrevida de acordo com os grupos de tratamento para os pacientes elegíveis¹

Variável	Cisplatina + paclitaxel (n=288)	Cisplatina + gencitabina (n=288)	Cisplatina + docetaxel (n=289)	Carboplatina + paclitaxel (n=290)	Total (n=1.155)
Resposta (%)					
Resposta completa	< 1	1	< 1	< 1	< 1
Resposta parcial	21	21	17	16	19
Doença estável	18	18	25	23	21
Progressão de doença	49	40	42	49	45
Não avaliável	13	20	16	11	15
Taxa de resposta global	21	22	17	17	19
Variáveis de sobrevida					
SGmediana (meses, IC de 95%)	7,8 (7-8,9)	8,1 (7,2-9,4)	7,4 (6,6-8,8)	8,1 (7-9,5)	7,9 (7,3-8,5)
1 ano (%)	31 (26-36)	36 (31-42)	31 (26-36)	34 (29-40)	33 (30-36)
2 anos (%)	10 (5-12)	10 (5-12)	13 (7-15)	11 (7-14)	11 (8-12)
SLP mediana (meses, IC de 95%)	3,4 (2,8-3,9)	4,2 (3,7-4,8)	3,7 (2,9-4,2)	3,1 (2,9=3,9)	3,6 (3,3-3,9)

SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão.

CONCLUSÃO

Mesmos sem demonstrar significância estatística ou numérica em desfechos de eficácia entre os esquemas escolhidos, considerou-se que o regime de carboplatina e paclitaxel foi aquele com o menor número de eventos adversos associados, sobretudo em relação a efeitos associados tipicamente a cisplatina, como náusea e vômito, além de melhorar a tolerância renal, neurológica e, também, hematológica, algo especialmente associado às combinações de quimioterapia¹. Nesse sentido, o European Cooperative Oncology Group (ECOG) elegeu a carboplatina associada ao paclitaxel como esquema para os próximos estudos associados em pacientes com CPNPC.

MENSAGEM FINAL

O clássico estudo de Schiller *et al* transformou a carboplatina associada ao paclitaxel como o regime de quimioterapia de escolha para câncer de pulmão de não pequenas células avançado por sua melhor tolerância associada a desfechos de eficácia equivalentes a regimes baseados em cisplatina.

REFERÊNCIA

1. Schiller JH, Harrington D, Belani CP *et al*; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8.

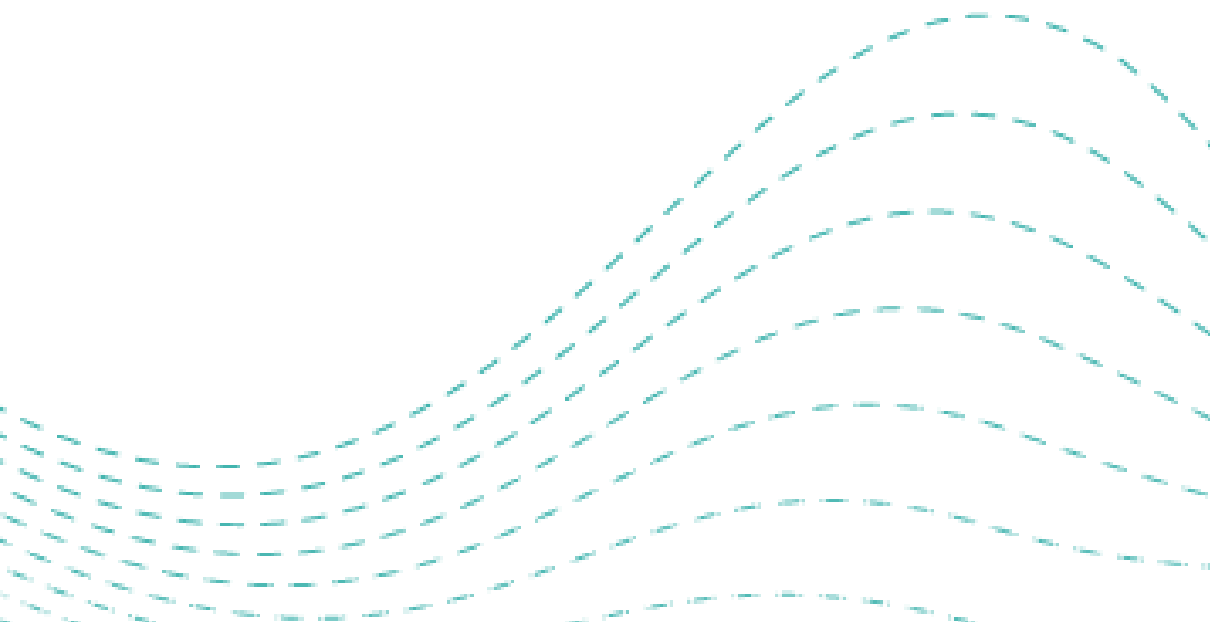


CAPÍTULO 3

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;26(21):3543-51.

por **Fernando Moura**

Oncologista clínico do Hospital Israelita Albert Einstein; doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP)



ABSTRACT

OBJECTIVE

Cisplatin plus gemcitabine is a standard regimen for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Phase II studies of pemetrexed plus platinum compounds have also shown activity in this setting.

PATIENTS AND METHODS

This non-inferiority, phase III, randomized study compared the overall survival between treatment arms using a fixed margin method (hazard ratio – $HR < 1.176$) in 1,725 chemotherapy-naïve patients with stage IIIB or IV NSCLC and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 to 1. Patients received cisplatin 75mg/m² on day 1 and gemcitabine 1,250mg/m² on days 1 and 8 (n=863) or cisplatin 75mg/m² and pemetrexed 500mg/m² on day 1 (n=862) every three weeks for up to six cycles.

RESULTS

Overall survival for cisplatin/pemetrexed was non-inferior to cisplatin/gemcitabine (median survival, 10.3 versus 10.3 months, respectively; $HR = 0.94$; 95% CI; 0.84-1.05). Overall survival was statistically superior for cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine in patients with adenocarcinoma (n=847; 12.6 versus 10.9 months, respectively) and large-cell carcinoma histology (n=153; 10.4 versus 6.7 months, respectively). In contrast, in patients with squamous cell histology, there was a significant improvement in survival with cisplatin/gemcitabine versus cisplatin/pemetrexed (n=473; 10.8 versus 9.4 months, respectively). For cisplatin/pemetrexed, rates of grade 3 or 4 neutropenia, anemia, and thrombocytopenia ($p \leq 0.001$); febrile neutropenia ($p = 0.002$); and alopecia ($p < 0.001$) were significantly lower, whereas grade 3 or 4 nausea ($p = 0.004$) was more common.

CONCLUSIONS

In advanced NSCLC, cisplatin/pemetrexed provides similar efficacy with better tolerability and more convenient administration than cisplatin/gemcitabine. This is the first prospective phase III study in NSCLC to show survival differences based on histologic type.

ANÁLISE DO ESTUDO

Este estudo, publicado pelo Dr. Giorgio Scagliotti *et al* no *Journal of Clinical Oncology* em julho de 2008, comparou a eficácia e a tolerabilidade de duas combinações de quimioterapia em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado: cisplatina + gencitabina (CG) *versus* cisplatina + pemetrexede (CP)¹.

Estudos preliminares de fase II já tinham demonstrado eficácia e segurança da combinação de sais de platina e pemetrexede, aumentando a expectativa para que um regime eficiente e com melhor perfil de segurança pudesse ser incorporado ao armamentário terapêutico disponível naquele momento.

O estudo de Scagliotti *et al* consistiu em um ensaio de fase III, com metodologia de não inferioridade e que envolveu um total de 1.725 pacientes, que foram randomizados para receber cisplatina 75mg/m² no D1 e gencitabina 1.250mg/m² nos D1 e D8 (n=863) ou cisplatina 75mg/m² e pemetrexede 500mg/m² no D1 (n=862) a cada três semanas por até seis ciclos¹.

O objetivo primário do estudo era avaliar e comparar a sobrevida global (SG) entre os esquemas de tratamento. Já os objetivos secundários do estudo eram: sobrevida livre de progressão de doença (SLP), tempo para a falha do tratamento (TFT), resposta objetiva (TRO), duração de resposta (DR) e toxicidades¹.

A SG, que foi o objetivo primário do estudo, foi similar e não inferior entre os braços de tratamento (mediana de SG de 10,3 meses *versus* 10,3 meses; HR=0,94; IC de 95%; 0,84-1,05). Em pacientes com histologia adenocarcinoma e carcinoma de grandes células, a combinação cisplatina + pemetrexede demonstrou SG significativamente superior em comparação com o regime cisplatina + gencitabina (adenocarcinoma: n=847; mediana de SG de 12,6 meses *versus* 10,9 meses, respectivamente; HR=0,84; IC de 95%; 0,71-0,99; p=0,03; carcinoma de grandes células: n=153; mediana de SG de 10,4 meses *versus* 6,7 meses, respectivamente; HR=0,67; IC de 95%; 0,48-0,96; p=0,03)¹.

Por outro lado, em pacientes com carcinoma de células escamosas, a combinação cisplatina + gencitabina demonstrou superioridade em termos de SG. Nesses pacientes, cisplatina + gencitabina teve melhor desempenho, sendo superior a cisplatina + pemetrexede (n=244; mediana de SG de 10,8 meses *versus* 9,4 meses; HR=1,23; IC de 95%; 1-1,51; p=0,05). A mediana de SLP também foi não inferior entre os braços do estudo (cisplatina + pemetrexede: mediana de SLP de 4,8 meses; cisplatina + gencitabina: mediana de SLP de 5,1 meses; HR=1,04; IC de 95%; 0,94-1,15)¹.

O perfil de toxicidades favoreceu pacientes que foram tratados com a combinação cisplatina + pemetrexede em relação a cisplatina + gencitabina, apresentando menores frequências de toxicidade em grau 3 ou superior, a exemplo de neutropenia, anemia e trombocitopenia, e poupando mais pacientes de alopecia. Adicionalmente, as taxas de náusea foram mais altas no grupo cisplatina + pemetrexede, sugerindo atenção ao manejo adequado desse efeito adverso¹.

Outros aspectos relevantes merecem destaque. A inclusão de pacientes de várias raças e provenientes de diversos centros teve notável contribuição para a diversidade da amostra, tornando os resultados aplicáveis a uma população mais ampla. O estudo randomizado assegurou a distribuição equilibrada das variáveis entre os grupos de tratamento em suas características basais, a exemplo de idade,

gênero, status de tabagismo e estágio da doença, contribuindo para a confiabilidade dos resultados. O tempo de seguimento mediano foi destacado e o estudo forneceu dados detalhados sobre a administração de tratamentos adicionais após a descontinuação da terapia inicial¹.

A população de inclusão no estudo estava restrita a pacientes com ECOG *performance status* categorizados em 0 a 1. Essa restrição, encontrada com frequência em ensaios clínicos amplos, não reflete precisamente a população geral de pacientes com CPNPC avançado, habitualmente avaliada na assistência e em rotina clínica. Pacientes com status de desempenho igual ou superior a 2 e com outras comorbidades podem ter volume de doença e prognósticos distintos, não refletindo os resultados de SG reportados¹.

Este estudo forneceu evidências robustas para a consideração de cisplatina + pemetrexede como tratamento padrão em pacientes com CPNPC avançado, uma vez que demonstrou similar eficácia e melhor perfil de tolerabilidade em relação ao esquema de cisplatina + gencitabina, especialmente naqueles com adenocarcinoma ou carcinoma de grandes células¹.

Além disso, o ensaio foi o primeiro estudo de fase III a retratar prospectivamente as diferenças de SG de acordo com a seleção de regimes de quimioterapia por histologia (escamosa *versus* não escamosa). A personalização do tratamento com base na histologia do tumor representava um avanço significativo naquele momento e melhorou os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

MENSAGEM FINAL

Uma das primeiras evidências de cuidado personalizado no CPNPC avançado emergia com esse importante estudo de Scagliotti *et al.* Ao constatar que o regime contendo cisplatina e pemetrexede conferiu ganho de sobrevida global a pacientes com adenocarcinoma ou carcinoma de grandes células, passamos a selecionar apropriadamente o regime quimioterápico a ser empregado, com melhor experiência e menores toxicidades a esses doentes. A escolha do tipo de quimioterapia baseada no tipo histológico do CPNPC persiste influenciando a rotina clínica e estudos clínicos até o presente, agregando corpo à abordagem de cuidado personalizado presente na Oncologia moderna.

REFERÊNCIA

1. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51.



CAPÍTULO 4

Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care *versus* placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009;374(9699):1432-40.

por **Viviane Teixeira Loiola de Alencar**

Residência médica em Oncologia Clínica pelo AC Camargo Cancer Center (São Paulo); curso intensivo em Genetic Cancer Risk Assessment no City of Hope Cancer Center (Estados Unidos); cofundadora, diretora executiva e pesquisadora na Oncodata, na área de inteligência artificial para auxílio ao diagnóstico de câncer; membro titular da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT), da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)

ABSTRACT

BACKGROUND

Several studies have shown the efficacy, tolerability, and ease of administration of pemetrexed – an antifolate antineoplastic agent – in patients with advanced non-small cell lung cancer. We assessed pemetrexed as maintenance therapy in patients with this disease.

METHODS

This randomised double-blind study was undertaken in 83 centres in 20 countries. Six hundred and sixty-three (663) patients with stage IIIB or IV disease who had not progressed on four cycles of platinum-based chemotherapy were randomly assigned (2:1 ratio) to receive pemetrexed (500mg/m², day 1) plus best supportive care (n=441) or placebo plus best supportive care (n=222) in 21-day cycles until disease progression. Treatment was randomised with the Simon and Pocock minimisation method. Patients and investigators were masked to treatment. All patients received vitamin B12, folic acid, and dexamethasone. The primary end point of progression-free survival and the secondary end point of overall survival were analysed by intention to treat.

FINDINGS

All randomly assigned participants were analysed. Pemetrexed significantly improved progression-free survival (4.3 months; 95% CI; 4.1-4.7 versus 2.6 months; 1.7-2.8; HR=0.50; 95% CI; 0.42-0.61; p<0.0001) and overall survival (13.4 months; 11.9-15.9; versus 10.6 months; 8.7-12; HR=0.79; 0.65-0.95; p=0.012) compared with placebo. Treatment discontinuations due to drug-related toxic effects were higher in the pemetrexed group than in the placebo group (21/5% versus 3/1%). Drug-related grade 3 or higher toxic effects were higher with pemetrexed than with placebo (70/16% versus 9/4%; p<0.0001), specifically fatigue (22/5% versus 1/1%; p=0.001) and neutropenia (13/3% versus 0; p=0.006). No pemetrexed-related deaths occurred. Relatively fewer patients in the pemetrexed group than in the placebo group received systemic post-discontinuation therapy (227/51% versus 149/67%; p=0.0001).

INTERPRETATION

Maintenance therapy with pemetrexed is well tolerated and offers improved progression-free and overall survival compared with placebo in patients with advanced non-small cell lung cancer.

ANÁLISE DO ESTUDO

De 2005, quando este estudo foi iniciado, até 2009, momento de sua publicação, a terapia padrão de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado era a quimioterapia baseada em platina por quatro a seis ciclos. A terapia de manutenção não era recomendada, em virtude da ausência de estudos comprovando benefício significativo em sobrevida global (SG) com essa abordagem. Os pacientes tipicamente já apresentavam resposta ao tratamento após dois a quatro ciclos de indução e não conseguiam tolerar o uso prolongado de quimioterapia. Apesar disso, com uma sobrevida em cinco anos estimada em apenas 15%, a busca por novas estratégias para melhoria de desfechos de pacientes com câncer de pulmão era necessária¹.

O pemetrexede é um agente antineoplásico antifolato que atua na inibição multialvos de pelo menos três enzimas relacionadas ao metabolismo do folato e à síntese de purinas e pirimidinas². À época da concepção do estudo, ele era aprovado para uso em primeira linha, em combinação com platina, para mesotelioma pleural maligno³ e, em segunda linha, em monoterapia para CPNPC⁴.

Baseando-se nisso, em 2009, Ciuleanu *et al*, neste estudo de fase III, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, procuraram avaliar o benefício da manutenção com pemetrexede 500mg/m² IV D1 a cada 21 dias, até progressão de doença ou toxicidade limitante, para pacientes com CPNPC em estádios clínicos IIIB ou IV que não tivessem apresentado progressão de doença após terapia de indução com quatro ciclos de quimioterapia à base de platina (carboplatina e gencitabina; cisplatina e gencitabina; carboplatina e paclitaxel; cisplatina e paclitaxel; carboplatina e docetaxel; cisplatina e docetaxel). Regimes de indução à base de pemetrexede não foram incluídos, em virtude de o presente estudo ter sido iniciado antes da publicação do estudo pivotal de primeira linha de cisplatina e pemetrexede *versus* cisplatina e gencitabina⁵.

Pelo mesmo motivo, cerca de 30% dos pacientes incluídos neste estudo, em ambos os braços (embora não tenha sido critério de randomização), apresentavam histologia escamosa, sendo incluída uma análise pré-especificada de sobrevida de acordo com a histologia. O desfecho primário era sobrevida livre de progressão (SLP) e os desfechos secundários eram sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva, segurança e desfechos relatados pelo paciente (*patient reported outcomes*). Ao todo, 663 pacientes foram randomizados, em uma razão de 2:1 para o braço de pemetrexede⁵.

A mediana de seguimento foi de 11,2 meses para pacientes recebendo pemetrexede e de 10,1 meses para o placebo. O estudo evidenciou um benefício significativo em SLP (HR=0,50; IC de 95%; 0,42-0,61; p<0,0001; mediana de 4,3 meses *versus* 2,6 meses) e em SG (HR=0,79; IC de 95%; 0,65-0,95; p=0,012;

mediana de 13,4 meses *versus* 10,6 meses) na população por intenção de tratar. As taxas de resposta (6,8% *versus* 1,8%) e de controle de doença (51,7% *versus* 33,3%) também foram maiores para o braço que recebeu pemetrexede. Como esperado, à luz do conhecimento atual, o benefício nos desfechos de sobrevida ocorreram, primariamente, em pacientes com histologia não escamosa (SLP: HR=0,44; IC de 95%; 0,36-0,55; e SG: HR=0,70; IC de 95%; 0,56-0,88), em comparação com a histologia escamosa (SLP: HR=0,69; IC de 95%; 0,49-0,98; e SG: HR=1,07; IC de 95%; 0,77-1,5). Foi realizada uma revisão central de patologia para 14% dos pacientes e sua avaliação retrospectiva observou uma concordância de 89% para o diagnóstico histológico, em relação à diferenciação de tumores escamosos e não escamosos⁵.

Em relação à segurança, a taxa de eventos adversos graus 3 e 4 foi significativamente maior para o braço do pemetrexede (16% *versus* 4%), sendo os principais fadiga (5%) e neutropenia (3%), com três casos (<1%) de neutropenia febril. De modo geral, entretanto, foi uma droga bem tolerada e não houve diferenças significativas na incidência de eventos adversos graus 3 e 4 para pacientes que fizeram seis ciclos ou menos e aqueles que receberam mais de seis, dez ou mais de dez ciclos⁵.

Após progressão, apenas cerca de dois terços dos pacientes do braço placebo conseguiram receber algum tratamento de segunda linha, sendo a principal droga utilizada o docetaxel (18% dos pacientes receberam pemetrexede em segunda linha). Desse modo, o estudo demonstrou um benefício significativo em SLP e em SG, com uma redução de 50% no risco de progressão ou morte e uma redução de 21% no risco de morte, com o tratamento de manutenção com pemetrexede para pacientes com CPNPC avançado em primeira linha, após terapia de indução à base de platina, com boa tolerância em longo prazo⁵.

Embora não tenha incluído pacientes que utilizaram como terapia de indução regimes à base de pemetrexede em associação à platina, o estudo aqui detalhado e seus desfechos serviram de base para a concepção do estudo PARAMOUNT⁶, publicado em 2012, que demonstrou uma magnitude de benefício semelhante ao apresentado aqui para terapia de manutenção com pemetrexede em pacientes com diagnóstico de CPNPC avançado e histologia não escamosa que não progrediram ao tratamento de primeira linha com quimioterapia de indução à base de platina e pemetrexede.

Esse regime se tornou o padrão quando há o uso de quimioterapia em primeira linha para pacientes com histologia não escamosa, tanto de forma isolada quanto em associação a diferentes classes de medicações, como imunoterapias e terapia-alvo, de acordo com as características clínicas e moleculares do paciente.

MENSAGEM FINAL

Este estudo foi primordial para o estabelecimento do benefício e para a aprovação regulatória da terapia de manutenção com pemetrexede para pacientes com CPNPC avançado, após tratamento de primeira linha com quimioterapia de indução à base de platina, em um cenário em que os estudos anteriores haviam demonstrado benefício de terapias de manutenção apenas no que se refere à SLP, mas não à SG.

REFERÊNCIAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J *et al.* Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
2. Adjei AA. Pharmacology and mechanism of action of pemetrexed. *Clin Lung Cancer.* 2004;5(suppl.2):S51-S55.
3. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J *et al.* Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin *versus* cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2636-44.
4. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV *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;22(9):1589-97.
5. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care *versus* placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009;374(9699):1432-40.
6. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M *et al.* Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care *versus* placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):247-55.



CAPÍTULO 5

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(23):2849-53.

por **Mauro Zukin**

Oncologista clínico da Oncologia D'or; PhD em Oncologia Clínica pelo Instituto Nacional de Câncer (Inca); membro diretor do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT); membro ativo da American Society of Clinical Oncology (ASCO), da European Society for Medical Oncology (ESMO), da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); pesquisador do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (ID'or)

ABSTRACT

PURPOSE

To compare single-agent pemetrexed (P) versus the combination of carboplatin and pemetrexed (CP) in first-line therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 2.

PATIENTS AND METHODS

In a multicenter phase III randomized trial, patients with advanced NSCLC, ECOG PS of 2, any histology at first and later amended to non-squamous only, no prior chemotherapy, and adequate organ function were randomly assigned to P alone (500mg/m²) or CP (area under the curve of 5 and 500mg/m², respectively) administered every three weeks for a total of four cycles. The primary end point was overall survival (OS).

RESULTS

A total of 205 eligible patients were enrolled from eight centers in Brazil and one in the United States from April, 2008 to July, 2011. The response rates were 10.3% for P and 23.8% for CP (p=0.032). In the intent-to-treat population, the median PFS was 2.8 months for P and 5.8 months for CP (HR=0.46; 95% CI; 0.35-0.63; p<0.001), and the median OS was 5.3 months for P and 9.3 months for CP (HR=0.62; 95% CI; 0.46-0.83; p=0.001). One-year survival rates were 21.9% and 40.1%, respectively. Similar results were seen when patients with squamous disease were excluded from the analysis. Anemia (grade 3, 3.9%; grade 4, 11.7%) and neutropenia (grade 3, 1%; grade 4, 6.8%) were more frequent with CP. There were four treatment-related deaths in the CP arm.

CONCLUSIONS

Combination chemotherapy with CP significantly improves survival in patients with advanced NSCLC and ECOG PS of 2.

ANÁLISE DO ESTUDO

Este estudo representou um importante marco para o tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Pacientes com PS 2 representavam pelo menos 30% da nossa prática e, frequentemente, eram excluídos dos estudos pivotais. Existiam, portanto, dúvidas sobre o benefício de oferecer tratamento sistêmico para pacientes frágeis. Mais ainda: a platina, cerne do tratamento paliativo do câncer de pulmão, apresenta um perfil de toxicidade que poderia potencialmente limitar seu uso nessa população.

Este estudo de fase III quebrou um paradigma de décadas, mostrando que podemos tratar com segurança e eficácia pacientes com PS 2, com uma combinação de platina, no caso a carboplatina associada ao pemetrexede. Apesar de a combinação ter mais eventos adversos, a toxicidade não impactou a sobrevida dos pacientes, sendo esta quase o dobro (5,3 meses *versus* 9,3 meses)¹.

Digno de nota, esse foi o primeiro estudo randomizado, prospectivo e multicêntrico idealizado e conduzido quase que inteiramente no Brasil e coordenado por um centro de pesquisa brasileiro (Instituto Nacional de Câncer – Inca), sendo, portanto, um marco também na Oncologia brasileira. O estudo foi publicado em uma revista com alto fator de impacto, contou com um editorial dedicado ao tema, além de ser apresentado na sessão oral do encontro da American Society of Clinical Oncology (ASCO).

O grande desafio do estudo, além de montar uma central de randomização local e monitorar oito centros diversos pelo Brasil, foi selecionar pacientes com o perfil clínico exigido. Nesse sentido, a inclusão era feita após a avaliação de pelo menos dois investigadores. Foram diversas dificuldades enfrentadas ao longo do processo, que propiciaram o desenvolvimento dos centros de pesquisas brasileiros.

Após o início do recrutamento, a publicação de um estudo concluiu que havia diferença no tratamento dos tipos histológicos escamoso *versus* não escamoso quanto ao uso de pemetrexede². Em função dessa conclusão, foi feita uma emenda ao protocolo, recalculada a amostra e novos casos de tumores escamosos foram excluídos do estudo.

Um fato muito bacana e um marco para a pesquisa clínica do Brasil foi a montagem do centro de Coordenação de Pesquisa Clínica do Inca para esse estudo, que estruturou a central de randomização e uma pioneira coordenação de pesquisa. Além disso, a formação do grupo dos investigadores serviu como embrião para a criação do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT), formando novas gerações de investigadores, pesquisadores e educadores no Brasil.

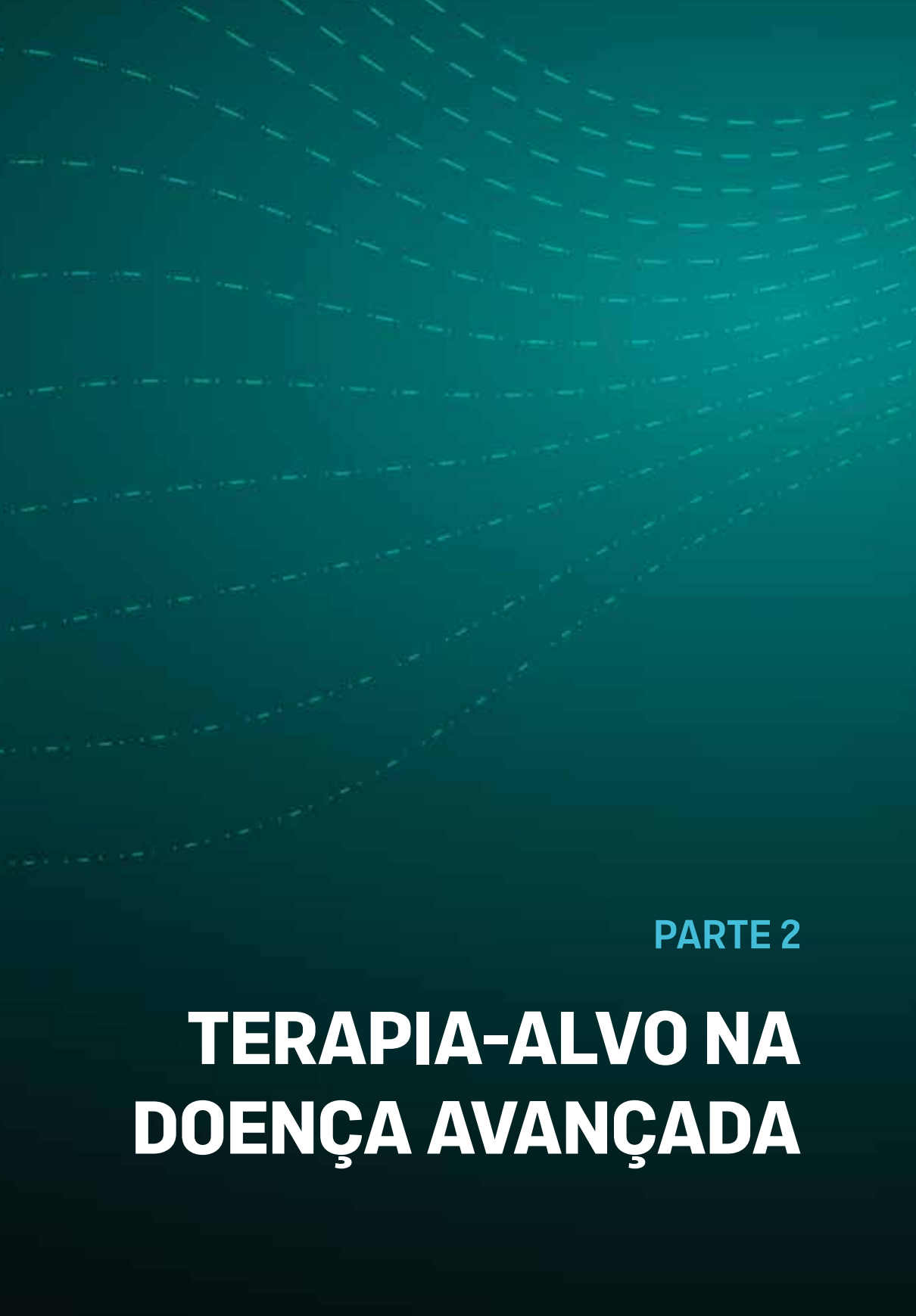
MENSAGEM FINAL

A partir da publicação deste estudo, passamos a considerar como padrão a combinação de platina (carboplatina e pemetrexede) para pacientes com CPNPC avançado de histologia não escamosa e PS2. Essa população é comum na prática clínica e era frequentemente excluída de estudos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. 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(23):2849-53.
2. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J *et al*. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51.





PARTE 2

TERAPIA-ALVO NA DOENÇA AVANÇADA

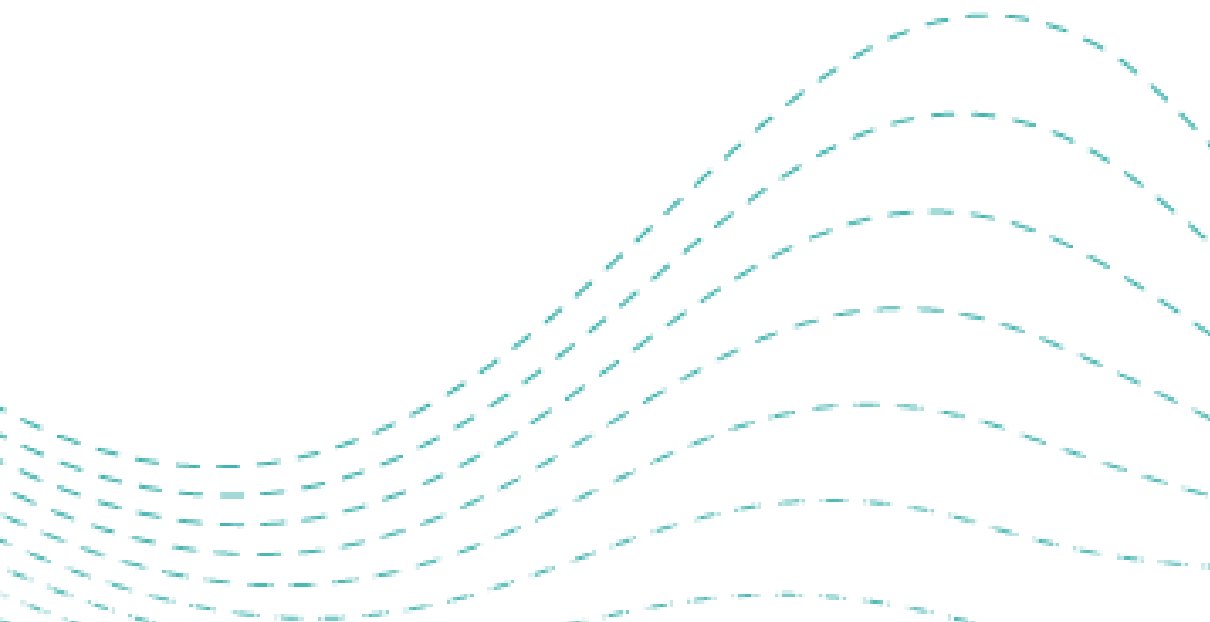


CAPÍTULO 6

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.

por **Carla Rameri de Azevedo**

Doutora pelo Instituto Nacional de Câncer (Inca); oncologista e pesquisadora no Instituto de Medicina Integral (IMIP) Professor Fernando Figueira e da Rede D'Or em Recife (PE); membro do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT), da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e da European Society for Medical Oncology (ESMO)



ABSTRACT

BACKGROUND

Previous, uncontrolled studies have suggested that first-line treatment with gefitinib would be efficacious in selected patients with non-small cell lung cancer.

METHODS

In this phase III, open-label study, we randomly assigned previously untreated patients in East Asia who had advanced pulmonary adenocarcinoma and who were non-smokers or former light smokers to receive gefitinib (250mg per day; 609 patients) or carboplatin (at a dose calculated to produce an area under the curve of 5 or 6mg/ml per minute). Plus paclitaxel (200mg/m² of body-surface area; 608 patients). The primary end point was progression-free survival.

RESULTS

The 12-month rates of progression-free survival were 24.9% with gefitinib and 6.7% with carboplatin-paclitaxel. The study met its primary objective of showing the non-inferiority of gefitinib and also showed its superiority, as compared with carboplatin-paclitaxel, with respect to progression-free survival in the intention-to-treat population (hazard ratio for progression or death, 0.74; 95% CI; 0.65-0.85; $p < 0.001$). In the subgroup of 261 patients who were positive for the epidermal growth factor receptor gene (EGFR) mutation, progression-free survival was significantly longer among those who received gefitinib than among those who received carboplatin-paclitaxel (hazard ratio for progression or death, 0.48; 95% CI; 0.36-0.64; $p < 0.001$), whereas in the subgroup of 176 patients who were negative for the mutation, progression-free survival was significantly longer among those who received carboplatin-paclitaxel (hazard ratio for progression or death with gefitinib, 2.85; 95% CI; 2.05-3.98; $p < 0.001$). The most common adverse events were rash or acne (in 66.2% of patients) and diarrhea (46.6%) in the gefitinib group and neurotoxic effects (69.9%), neutropenia (67.1%), and alopecia (58.4%) in the carboplatin-paclitaxel group.

CONCLUSIONS

Gefitinib is superior to carboplatin-paclitaxel as an initial treatment for pulmonary adenocarcinoma among non-smokers or former light smokers in East Asia. The presence in the tumor of a mutation of the EGFR gene is a strong predictor of a better outcome with gefitinib.

ANÁLISE DO ESTUDO

O tratamento do carcinoma de não pequenas células (CPNPC) em pacientes com doença avançada, até a publicação deste estudo, incluía predominantemente a

quimioterapia à base de platina, como carboplatina ou cisplatina, combinada com agentes como paclitaxel, docetaxel, gencitabina ou pemetrexede. Essa abordagem era amplamente utilizada e era considerada o padrão de cuidado. O estudo IPASS foi um divisor de águas na história do tratamento dessa neoplasia. Pela primeira vez na história, uma terapia-alvo – o gefitinibe – desbancava a combinação de platina como o tratamento de escolha para um grupo de pacientes selecionados.

Trata-se de um estudo de fase III, randomizado, que incluiu pacientes asiáticos com histologia adenocarcinoma, não ou ex-tabagistas (baixa carga tabágica) para receberem gefitinibe ou uma combinação de platina. Naquela época, já tínhamos alguma evidência do uso dos inibidores de tirosina-quinase de receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em populações não selecionadas, em segunda ou terceira linha de tratamento. Já reconhecíamos que esse tratamento era mais eficaz de acordo com um perfil clínico (mulheres asiáticas, não tabagistas e com histologia adenocarcinoma). Também havia sido descrita a existência de mutações ativadoras do EGFR, embora ainda não fossem utilizados para seleção terapêutica. Neste estudo, a hipótese principal era que o gefitinibe seria pelo menos tão efetivo quanto a quimioterapia nessa população selecionada clinicamente. Mais ainda: o EGFR foi avaliado como potencial preditor do benefício dessa droga.

O estudo incluiu pacientes maiores de 18 anos com adenocarcinoma de pulmão EC III ou IV, não tabagistas ou ex-tabagistas (parou há mais 15 anos e com menos de 10 anos-maço de carga tabágica) e virgens de tratamento sistêmico prévio. Os pacientes foram randomizados para receberem gefitinibe (250mg ao dia) (609 pacientes) contínuo ou carboplatina (AUC5 ou AUC6) e paclitaxel (200mg/m²) (608 pacientes) a cada 21 dias por até seis ciclos. O desfecho primário era sobrevida livre de progressão (SLP) e desfechos secundários incluíram sobrevida global (SG), taxa de resposta (TR), segurança e qualidade de vida. A análise do EGFR como biomarcador foi um objetivo exploratório. Após um seguimento mediano de 5,6 meses, foi demonstrada a superioridade do gefitinibe em relação à quimioterapia no que diz respeito à SLP (HR=0,74; IC de 95%; 0,65-0,85; p<0,001)¹.

Entretanto, o resultado mais importante deste estudo diz respeito à avaliação do perfil mutacional. Entre os pacientes incluídos, a análise de EGFR pôde ser realizada em 437 pacientes (35,9%). Foi detectada a mutação desse gene em 261 pacientes, sendo 53,6% em deleção no éxon 19, 42,5% em mutação no éxon 21 (L858R) e 4,2% em mutação no éxon 20 (T790M), entre outras. A SLP foi significativamente maior no grupo mutado que recebeu gefitinibe (HR=0,48; IC de 95%; 0,36-0,64; p<0,001) e, por outro lado, significativamente pior no grupo não mutado (HR=2,85; IC de 95%; 2,05-3,98; p<0,001) que recebeu esse tratamento. A TR também foi superior em pacientes mutados tratados com a droga oral. A análise de SG não constatou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo a taxa de cruzamento semelhante. Além disso, uma proporção maior de pacientes no grupo gefitinibe obteve melhora nos escores de qualidade de vida¹.

A toxicidade do tratamento foi manejável, menor com o uso de gefitinibe do que com a quimioterapia (eventos graus 3 e 4: 28,7% e 61%). A incidência de *rash* ou acne, diarreia e elevação de enzimas hepáticas foi maior com gefitinibe, enquanto náuseas e vômitos, efeitos neurotóxicos e hematológicos foram mais comuns em quem recebeu quimioterapia¹.

Após esses resultados, de forma inédita, uma terapia-alvo foi considerada superior à quimioterapia em uma população com CPNPC. Ainda que tenha havido uma seleção clínica no recrutamento de pacientes, o benefício foi claramente guiado pela presença de um biomarcador – a mutação em EGFR. A partir desta publicação, outros estudos confirmaram e consolidaram o benefício dos inibidores de tirosina-quinase anti-EGFR na população com adenocarcinoma de pulmão com mutação desses genes^{2,3}. Subsequentemente, novas gerações desses inibidores foram desenvolvidas e, mesmo que por vezes tenham sido associadas a maior toxicidade, pavimentaram o incremento de prognóstico desses pacientes⁴⁻⁶.

MENSAGEM FINAL

O estudo IPASS foi um marco na Oncologia Torácica. Pela primeira vez, uma terapia oral se mostrou mais eficaz e menos tóxica do que a quimioterapia com base em platina, no tratamento de primeira linha de um grupo de pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado ou metastático. Foi a partir deste estudo também que foi estabelecido o uso de um biomarcador com o propósito de selecionar melhor os pacientes – a terapia-alvo em CPNPC. A busca pela mutação de EGFR logo se tornou imperativa no tratamento de excelência dessa neoplasia.

REFERÊNCIAS

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.
2. Zhou C, Wu YL, Chen G *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;12(8):735-42.
3. Rosell R, Carcereny E, Gervais R *et al*; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib *versus* standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46.
4. Yang JC, Wu YL, Schuler M *et al*. Afatinib *versus* cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141-51.
5. Wu YL, Cheng Y, Zhou X *et al*. Dacomitinib *versus* gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454-66.
6. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D *et al*; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.



CAPÍTULO 7

Solomon BJ, Mok T, Kim DW *et al*; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib *versus* chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-77.

por **Gilberto de Castro Junior**

Médico assistente do Serviço de Oncologia Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); professor colaborador da disciplina de Oncologia da FMUSP, com título de livre-docente; médico titular do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês

por **Amanda Acioli**

Médica assistente do Serviço de Oncologia Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); médica assistente do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês

ABSTRACT

BACKGROUND

The efficacy of the ALK inhibitor crizotinib as compared with standard chemotherapy as first-line treatment for advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) is unknown.

METHODS

We conducted an open-label, phase III trial comparing crizotinib with chemotherapy in 343 patients with advanced ALK-positive non-squamous NSCLC who had received no previous systemic treatment for advanced disease. Patients were randomly assigned to receive oral crizotinib at a dose of 250mg twice daily or to receive intravenous chemotherapy (pemetrexed, 500mg/m² of body-surface area, plus either cisplatin, 75mg/m², or carboplatin, target area under the curve of 5 to 6mg/ml per minute) every three weeks for up to six cycles. Crossover to crizotinib treatment after disease progression was permitted for patients receiving chemotherapy. The primary end point was progression-free survival as assessed by independent radiologic review.

RESULTS

Progression-free survival was significantly longer with crizotinib than with chemotherapy (median, 10.9 months versus 7 months; hazard ratio for progression or death with crizotinib, 0.45; 95% CI; 0.35-0.60; $p<0.001$). Objective response rates were 74% and 45%, respectively ($p<0.001$). Median overall survival was not reached in either group (hazard ratio for death with crizotinib, 0.82; 95% CI; 0.54-1.26; $p=0.36$); the probability of 1-year survival was 84% with crizotinib and 79% with chemotherapy. The most common adverse events with crizotinib were vision disorders, diarrhea, nausea, and edema, and the most common events with chemotherapy were nausea, fatigue, vomiting, and decreased appetite. As compared with chemotherapy, crizotinib was associated with greater reduction in lung cancer symptoms and greater improvement in quality of life.

CONCLUSIONS

Crizotinib was superior to standard first-line pemetrexed-plus-platinum chemotherapy in patients with previously untreated advanced ALK-positive NSCLC.

ANÁLISE DO ESTUDO

Precedido pelos estudos PROFILE 1005¹ (estudo de fase II) e PROFILE 1007² (estudo de fase III de crizotinibe em segunda linha), o estudo PROFILE 1014 foi pivotal no cenário do CPNPC não escamoso com rearranjo do ALK³. Previamente a essa publicação, o tratamento padrão em primeira linha para pacientes com rearranjo do ALK era realizado com combinações de quimioterapia à base de platina. Após os resultados desse estudo, estabeleceu-se que a terapia-alvo dirigida com inibidores do ALK é a opção de escolha preferencial nesse cenário.

Com um seguimento de 17,4 meses, o estudo foi positivo para o seu desfecho primário de sobrevida livre de progressão (SLP), com diferença de 3,9 meses, sendo 10,9 meses no braço do crizotinibe *versus* 7 meses no braço controle (HR=0,45; IC de 95%; 0,35-0,6; $p<0,001$). Ademais, o crizotinibe demonstrou melhor taxa de resposta objetiva (74% *versus* 45%) e maior duração de resposta (11,3 meses *versus* 5,3 meses). À época da publicação, não havia diferença estatisticamente significativa em relação à sobrevida global (SG). Na atualização com 46 meses, o HR para SG foi de 0,760 (IC de 95%; 0,548-1,053; $p=0,0978$). Porém, ao se ajustar pelo *crossover*, a SG favorecia o crizotinibe, com HR de 0,336 (IC de 95%; 0,081-0,718)³.

Quanto às análises de segurança, os eventos adversos mais comuns no grupo do crizotinibe, comparado ao braço controle, foram distúrbios visuais (em 71% dos pacientes), diarreia (em 61% dos pacientes) e edema (em 49% dos pacientes). Outro evento relevante que levou à descontinuação do tratamento foi a elevação de transaminases e houve um evento fatal de pneumonite. No entanto, em sua maioria, os eventos adversos foram de graus 1 e 2 e houve melhora da qualidade de vida global para os pacientes que receberam crizotinibe em comparação à quimioterapia³.

O estudo PROFILE 1014 definiu a importância dos inibidores do ALK e estabeleceu o crizotinibe, um inibidor de ALK de primeira geração, como a primeira linha padrão à época de sua publicação³. No entanto, outros inibidores de ALK foram desenvolvidos posteriormente, a exemplo do alectinibe (inibidor de segunda geração), avaliado no estudo ALEX⁴, que tinha como vantagem uma melhor atividade no sistema nervoso central (SNC), o qual era um sítio de progressão em pacientes em uso de crizotinibe. Mais recentemente, houve o desenvolvimento do lorlatinibe (inibidor de terceira geração), avaliado no estudo CROWN⁵, que, além da atividade em SNC, também atua em mutações que conferiam resistência ao crizotinibe, como G120R.

Portanto, o PROFILE 1014 foi um estudo que mudou a conduta médica e trouxe importante impacto na vida dos pacientes. O advento de inibidores de ALK de segunda ou terceira geração (alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe, entre outros), com maior atividade antitumoral e melhor tolerância em comparação com o crizotinibe, a partir de resultados de estudos de fase III, torna esses inibidores mais recentes como a terapia de escolha em primeira linha em CPNPC com fusão de ALK.

MENSAGEM FINAL

O estudo PROFILE 1014 estabeleceu a terapia-alvo como padrão de tratamento para pacientes com fusão do gene ALK. A partir dessa publicação, houve uma verdadeira revolução no tratamento dessa população e de pacientes com outras fusões gênicas. Hoje, podemos dizer que a terapia anti-ALK é uma das terapias-alvo mais bem sucedidas na história da Oncologia Torácica.

REFERÊNCIAS

1. Blackhall F, Ross Camidge D, Shaw AT *et al*. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 2017;2(3):e000219.
2. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K *et al*. Crizotinib *versus* chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94.
3. Solomon BJ, Mok T, Kim DW *et al*; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib *versus* chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-77.
4. Peters S, Camidge DR, Shaw AT *et al*; ALEX Trial Investigators. Alectinib *versus* crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-38.
5. Shaw AT, Bauer TM, Marinis F *et al*; CROWN Trial Investigators. First-Line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2018-29.

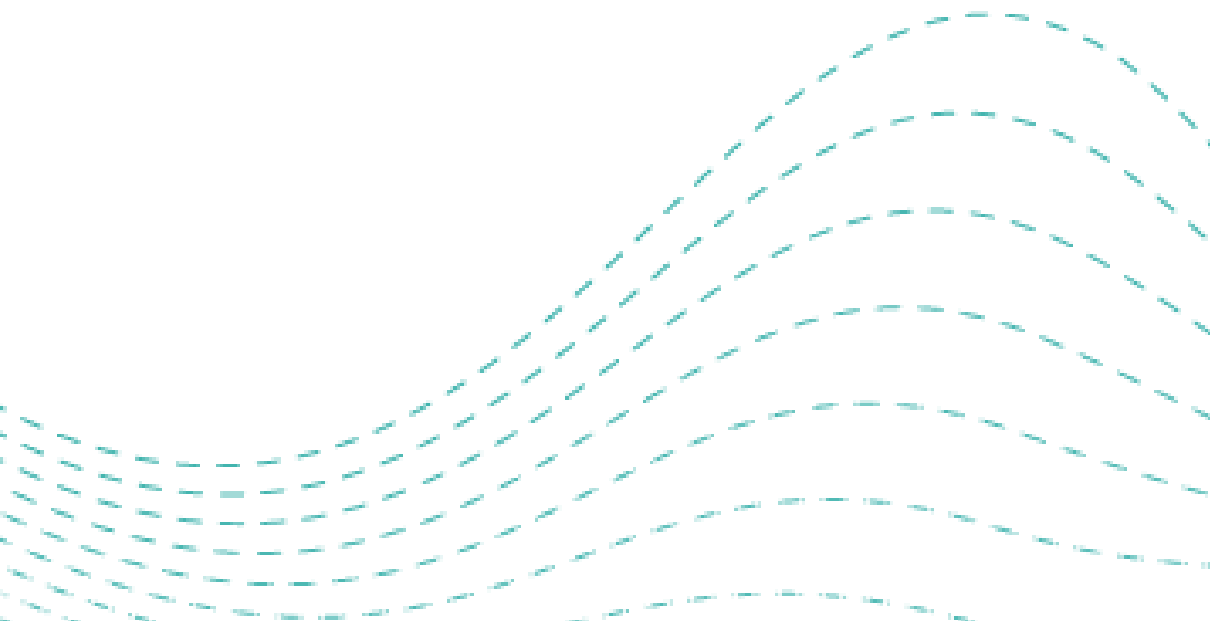


CAPÍTULO 8

Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J et al; AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med. 2017;376(7):629-40.

por **Bárbara Lafayette**

Oncologista Clínica da Oncologia D'Or, de Pernambuco; coordenadora da residência em Oncologia Clínica do IMIP, de Pernambuco; mestrado em Cuidados Paliativos; membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT), da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) e da American Society of Clinical Oncology (ASCO)



ABSTRACT

BACKGROUND

Osimertinib is an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) that is selective for both EGFR-TKI sensitizing and T790M resistance mutations in patients with non-small cell lung cancer. The efficacy of osimertinib as compared with platinum-based therapy plus pemetrexed in such patients is unknown.

METHODS

In this randomized, international, open-label, phase III trial, we assigned 419 patients with T790M-positive advanced non-small cell lung cancer, who had disease progression after first-line EGFR-TKI therapy, in a 2:1 ratio to receive either oral osimertinib (at a dose of 80mg once daily) or intravenous pemetrexed (500mg/m² of body-surface area) plus either carboplatin (target area under the curve, 5 – AUC5) or cisplatin (75mg/m²) every three weeks for up to six cycles; maintenance pemetrexed was allowed. In all the patients, disease had progressed during receipt of first-line EGFR-TKI therapy. The primary end point was investigator-assessed progression-free survival.

RESULTS

The median duration of progression-free survival was significantly longer with osimertinib than with platinum therapy plus pemetrexed (10.1 months versus 4.4 months; HR=0.30; 95% CI; 0.23-0.41; p<0.001). The objective response rate was significantly better with osimertinib (71%; 95% CI; 65%-76%) than with platinum therapy plus pemetrexed (31%; 95% CI; 24%-40%) (odds ratio for objective response, 5.39; 95% CI; 3.47-8.48; p<0.001). Among 144 patients with metastases to the central nervous system (CNS), the median duration of progression-free survival was longer among patients receiving osimertinib than among those receiving platinum therapy plus pemetrexed (8.5 months versus 4.2 months; HR=0.32; 95% CI; 0.21-0.49). The proportion of patients with adverse events of grade 3 or higher was lower with osimertinib (23%) than with platinum therapy plus pemetrexed (47%).

CONCLUSIONS

Osimertinib had significantly greater efficacy than platinum therapy plus pemetrexed in patients with T790M-positive advanced non-small cell lung cancer (including those with CNS metastases) in whom disease had progressed during first-line EGFR-TKI therapy.

ANÁLISE DO ESTUDO

Os inibidores de tirosina-quinase de primeira geração do EGFR (erlotinibe e gefitinibe) mudaram a história da doença dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático com mutação do EGFR, tornando a testagem molecular a peça-chave nos pacientes metastáticos com histologia não escamosa. Mas, apesar de altas taxas de resposta e sobrevida livre de progressão (SLP) maior que a quimioterapia à base de platina, todos os pacientes acabam progredindo, com mediana de tempo de nove a 13 meses do uso dessas drogas.

A resistência a essas drogas pode ocorrer de várias maneiras e, em 60% dos casos, é por meio do desenvolvimento de uma mutação pontual no EGFR, a T790M¹. O osimertinibe é um inibidor de tirosina-quinase do EGFR de terceira geração de ligação irreversível, com sensibilidade para as mutações sensibilizadoras do EGFR, mas também para a T790M, além de ter ação importante no SNC. Estudos anteriores de fase I e II já haviam demonstrado taxa de resposta objetiva com osimertinibe de 61% a 66% e SLP de 9,6 a 11 meses².

O estudo AURA 3 foi um estudo de fase III randomizado, internacional e aberto, que recrutou entre 2014 e 2015 pacientes com CPNPC metastático ou localmente avançado que haviam progredido após a primeira linha de terapia anti-EGFR com inibidor de tirosina-quinase de primeira geração. Era necessária a confirmação central da presença da mutação T790M de resistência. Todos os pacientes forneciam amostras de sangue no recrutamento para análise por ctDNA para presença de T790M em plasma circulante³.

Pacientes com metástase em SNC estáveis e assintomáticos, sem uso de corticoide, poderiam ser elegíveis. A randomização era realizada 2:1 em osimertinibe 80mg ou pemetrexede 500mg/m² associado a carboplatina ou cisplatina por até seis ciclos. Era permitida a manutenção com pemetrexede até progressão de doença, toxicidade limitante ou solicitação do paciente ou médico. O cruzamento para osimertinibe foi permitido após dezembro de 2014, em uma emenda do protocolo³.

O objetivo principal do estudo foi a SLP e os secundários incluíram taxa de resposta, duração de resposta, taxa de controle da doença, sobrevida global (SG), desfechos reportados pelos pacientes, segurança e efeitos colaterais. Todos os pacientes randomizados foram incluídos na análise por intenção de tratar. Foram randomizados 419 pacientes, 279 no grupo do osimertinibe e 140 para a quimioterapia. As características clínicas e demográficas eram bem balanceadas entre os dois grupos, que, como esperado, eram em sua maioria mulheres asiáticas, não tabagistas e com progressão a uma linha de tratamento. Mais de um terço dos pacientes em cada grupo apresentava metástases em SNC³.

O tempo de seguimento mediano foi de 8,3 meses na época da análise. O objetivo principal de SLP foi superior no grupo do osimertinibe, alcançando 10,1 meses de mediana *versus* 4,4 meses no grupo da quimioterapia (HR=0,30; IC de 95%; 0,23-0,41; $p<0,001$). Na análise predefinida de subgrupos, pacientes com metástase em SNC alcançaram benefício significativo (SLP de 8,5 meses quando comparados com 4,2 meses em quem realizou quimioterapia). Pacientes com diagnóstico por biópsia líquida obtiveram a mesma magnitude de benefício. A taxa de resposta também foi superior no grupo experimental (71% *versus* 31%). Os eventos adversos foram mais frequentes no grupo controle, e como esperado, menos pacientes descontinuaram por toxicidade no grupo do osimertinibe³.

O estudo AURA 3 demonstrou que o uso do osimertinibe, após falha aos inibidores de tirosina-quinase de primeira geração, com mecanismo de resistência definido (desenvolvimento de mutação do T790M), foi mais eficaz em todos os objetivos propostos. Além disso, com perfil de toxicidade mais favorável, muito relevante no tratamento de pacientes com doença não curativa. O estudo também demonstrou ser possível identificar no plasma a mutação de resistência, ponto de especial interesse frente a frequentes dificuldades técnicas e de acesso na rebiópsia tecidual³.

MENSAGEM FINAL

O estudo AURA 3 foi o primeiro a demonstrar o benefício de mais de uma linha de terapia-alvo para os pacientes com CPNPC com mutação do EGFR, além de mostrar a importância do conhecimento dos mecanismos de resistência. Ampliou, assim, o uso da Medicina Personalizada, além de instituir a biópsia líquida como um dos métodos de testagem molecular.

REFERÊNCIAS

1. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N *et al.* Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR mutant lung cancers. *Clin. Cancer Res.* 2013;19:2240-7.
2. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W *et al.* AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1689-99.
3. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J *et al.*; AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-40.

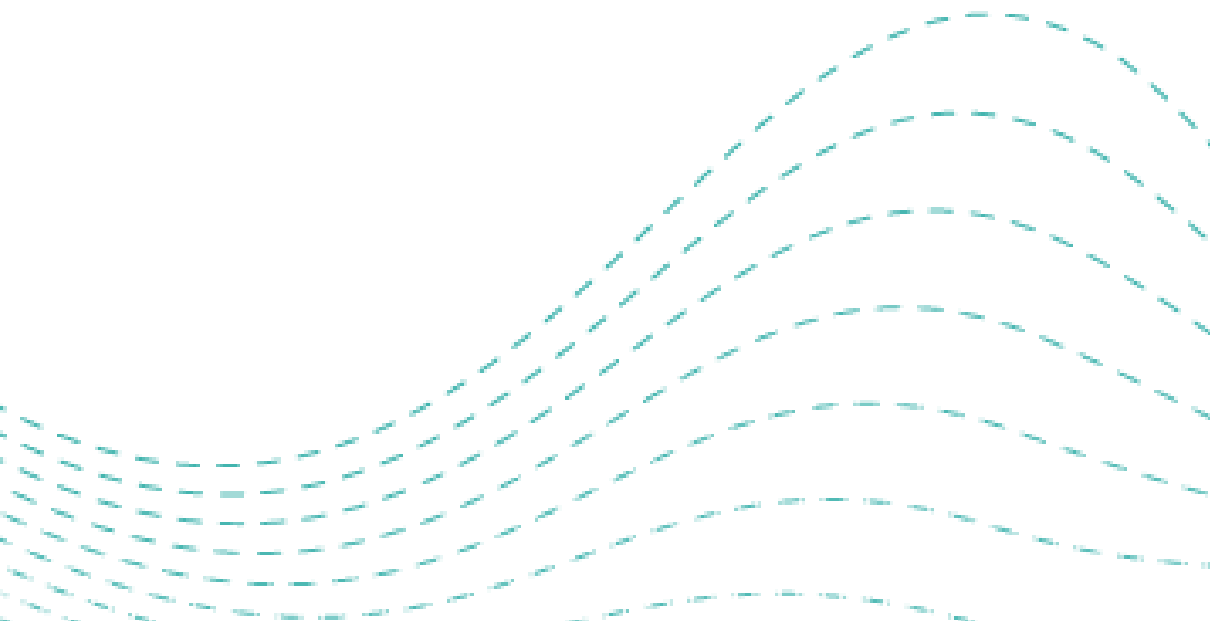


CAPÍTULO 9

Peters S, Camidge DR, Shaw AT *et al*; ALEX Trial Investigators. Alectinib *versus* crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017;377(9):829-38.

por **Ana Caroline Zimmer Gelatti**

Mestre em Medicina e Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS); oncologista clínica do Grupo Oncoclínicas e do Hospital São Lucas (PUC-RS); preceptora da residência em Oncologia do Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas (PUC-RS); investigadora do Centro de Pesquisa em Oncologia Hospital São Lucas (PUC-RS); membro da diretoria do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)



ABSTRACT

BACKGROUND

Alectinib, a highly selective inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK), has shown systemic and central nervous system (CNS) efficacy in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). We investigated alectinib as compared with crizotinib in patients with previously untreated, advanced ALK-positive NSCLC, including those with asymptomatic CNS disease.

METHODS

In a randomized, open-label, phase III trial, we randomly assigned 303 patients with previously untreated, advanced ALK-positive NSCLC to receive either alectinib (600mg twice daily) or crizotinib (250mg twice daily). The primary end point was investigator-assessed progression-free survival. Secondary end points were independent review committee-assessed progression-free survival, time to CNS progression, objective response rate, and overall survival.

RESULTS

During a median follow-up of 17.6 months (crizotinib) and 18.6 months (alectinib), an event of disease progression or death occurred in 62 of 152 patients (41%) in the alectinib group and 102 of 151 patients (68%) in the crizotinib group. The rate of investigator-assessed progression-free survival was significantly higher with alectinib than with crizotinib (12-month event-free survival rate, 68.4%; 95% CI; 61-75.9 with alectinib versus 48.7%; 95% CI; 40.4-56.9 with crizotinib; hazard ratio for disease progression or death, 0.47; 95% CI; 0.34-0.65; $p < 0.001$); the median progression-free survival with alectinib was not reached. The results for independent review committee-assessed progression-free survival were consistent with those for the primary end point. A total of 18 patients (12%) in the alectinib group had an event of CNS progression, as compared with 68 patients (45%) in the crizotinib group (cause-specific hazard ratio, 0.16; 95% CI; 0.10-0.28; $p < 0.001$). A response occurred in 126 patients in the alectinib group (response rate, 82.9%; 95% CI; 76-88.5) and in 114 patients in the crizotinib group (response rate, 75.5%; 95% CI; 67.8-82.1; $p = 0.09$). Grade 3 to 5 adverse events were less frequent with alectinib (41% versus 50% with crizotinib).

CONCLUSIONS

As compared with crizotinib, alectinib showed superior efficacy and lower toxicity in primary treatment of ALK-positive NSCLC.

ANÁLISE DO ESTUDO

O crizotinibe, primeiro inibidor de tirosina quinase (TKI) de ALK aprovado para o tratamento de CPNPC metastático com ALK-positivo, tornou-se o padrão de tratamento ao demonstrar superioridade sobre a quimioterapia com sobrevida livre de progressão (SLP) de 10,9 meses. No entanto, a maioria dos pacientes (senão todos) eventualmente desenvolve resistência ao tratamento e tem um alto risco de desenvolver metástases em sistema nervoso central (SNC), sendo esse o local mais comum de progressão.

Além da penetração inadequada no SNC, a resistência adquirida pode surgir de mutações secundárias no domínio da quinase ALK, amplificação do gene de fusão ALK e ativação de vias de sinalização de *bypass*. Para abordar essas deficiências, foram desenvolvidos novos inibidores de tirosina-quinase de ALK com melhor atividade no SNC e uma atividade inibitória da quinase ALK mais potente contra várias mutações de resistência adquiridas.

O alectinibe é um inibidor potente da tirosina-quinase ALK de segunda geração, com atividade contra várias mutações de ALK que conferem resistência ao crizotinibe. Ao contrário do crizotinibe, o alectinibe consegue penetrar no SNC, não sendo um substrato da glicoproteína-P, um transportador-chave localizado na barreira hematoencefálica. Em estudos pré-clínicos e clínicos, o alectinibe mostrou ser ativo no SNC.

O estudo BO28984 – ALEX Trial¹ comparou a eficácia e a segurança do alectinibe com o crizotinibe no tratamento de primeira linha do CPNPC ALK-positivo. O estudo foi internacional, multicêntrico, randomizado, aberto, de fase III, com 303 pacientes com CPNPC ALK-positivo não tratados anteriormente, incluindo aqueles com metástases em SNC assintomáticas. Os pacientes foram randomizados para receber alectinibe 600mg, duas vezes ao dia, ou crizotinibe 250mg, duas vezes ao dia por via oral. Os desfechos primários e secundários incluíram SLP, tempo para progressão em SNC, taxa de resposta objetiva e sobrevida global (SG).

Os resultados demonstraram que o alectinibe apresentou uma eficácia superior e menor toxicidade em comparação com o crizotinibe. A SLP avaliada pelo investigador foi significativamente maior com o alectinibe, com uma taxa de sobrevida livre de eventos em 12 meses de 68,4% no braço que recebeu alectinibe *versus* 48,7% no braço com crizotinibe¹.

A SLP mediana com alectinibe não foi atingida, enquanto foi de 11,1 meses com crizotinibe, compatível com os estudos anteriores do crizotinibe. O alectinibe foi associado a um risco 53% menor de progressão da doença ou de morte em comparação com o crizotinibe. O tempo até a progressão no SNC em um

ano foi significativamente mais longo com alectinibe, confirmando a eficácia do alectinibe no tratamento da doença ALK-positivo, tanto em pacientes com lesões quanto sem lesões no SNC ao diagnóstico (41,4% *versus* 9,4%). Além disso, o alectinibe foi associado a uma menor taxa de eventos adversos de grau 3 a 5 em comparação com o crizotinibe. Os resultados deste estudo são consistentes com os de outros estudos em populações diferentes, como o J-ALEX Trial².

O estudo ALEX mostrou, portanto, a importância de drogas mais ativas e com penetração em SNC nesse cenário. Após a apresentação desses dados, outros inibidores de tirosina-quinase anti-ALK de segunda e de terceira geração foram testados. Entre os estudos mais importantes nesse cenário, estão o ALTA-1L³ e o CROWN⁴.

O estudo ALTA-1L³ avaliou o uso do brigatinibe 180mg ao dia, um TKI anti-ALK de segunda geração, em pacientes com CPNPC avançado ou metastático virgens de tratamento, comparado com o crizotinibe 250mg, duas vezes ao dia. Os resultados foram favoráveis ao uso de brigatinibe, com SLP em três anos de 43% no braço do brigatinibe *versus* 19% no braço do crizotinibe (HR=0,48; IC de 95%: 0,35-0,66). O brigatinibe também se mostrou superior em atividade no SNC quando comparado ao crizotinibe, assim como apresentou melhor tolerabilidade e menor grau de toxicidade.

Já o estudo CROWN⁴ comparou o lorlatinibe, um inibidor de tirosina-quinase de terceira geração, com o crizotinibe, em uma população muito semelhante à dos estudos anteriores. Pacientes com CPNPC avançado ou metastático com ALK-positivo previamente não tratados foram randomizados para receber lorlatinibe 100mg ao dia ou crizotinibe 250mg, duas vezes ao dia. Eram permitidas metástases em SNC assintomáticas. A SLP em três anos foi de 64% (IC de 95%; 55-71) no grupo lorlatinibe e de 19% (12-27) no grupo crizotinibe. Em pacientes com metástases cerebrais no início, o HR para o tempo até a progressão intracraniana para lorlatinibe *versus* crizotinibe foi de 0,10 (IC de 95%; 0,04-0,27). Naqueles sem metástases cerebrais iniciais, o HR foi de 0,02 (IC de 95%; 0,002-0,14).

Eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 113 (76%) dos 149 pacientes (mais comumente devido a níveis lipídicos alterados) com lorlatinibe e em 81 (57%) dos 142 pacientes com crizotinibe. Os dados de longo prazo desse estudo demonstram o benefício duradouro do lorlatinibe em relação ao crizotinibe como primeira linha de tratamento⁴.

MENSAGEM FINAL

O estudo ALEX foi pioneiro na demonstração de benefício dos inibidores de tirosina-quinase anti-ALK de segunda e de terceira geração, em comparação ao inibidor de primeira geração (crizotinibe), principalmente pelo fato de apresentarem alta penetração e atividade em SNC. Metástases cerebrais são muito comuns nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Peters S, Camidge DR, Shaw AT *et al*; ALEX Trial Investigators. Alectinib *versus* crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-38.
2. Hida T, Nokihara H, Kondo M *et al*. Alectinib *versus* crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):29-39.
3. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ *et al*. Brigatinib *versus* crizotinib in ALK inhibitor-naïve advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16(12):2091-108.
4. Lin JJ, Gainor JF. First-line lorlatinib for advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lancet Respir Med*. 2023;11(4):302-4.

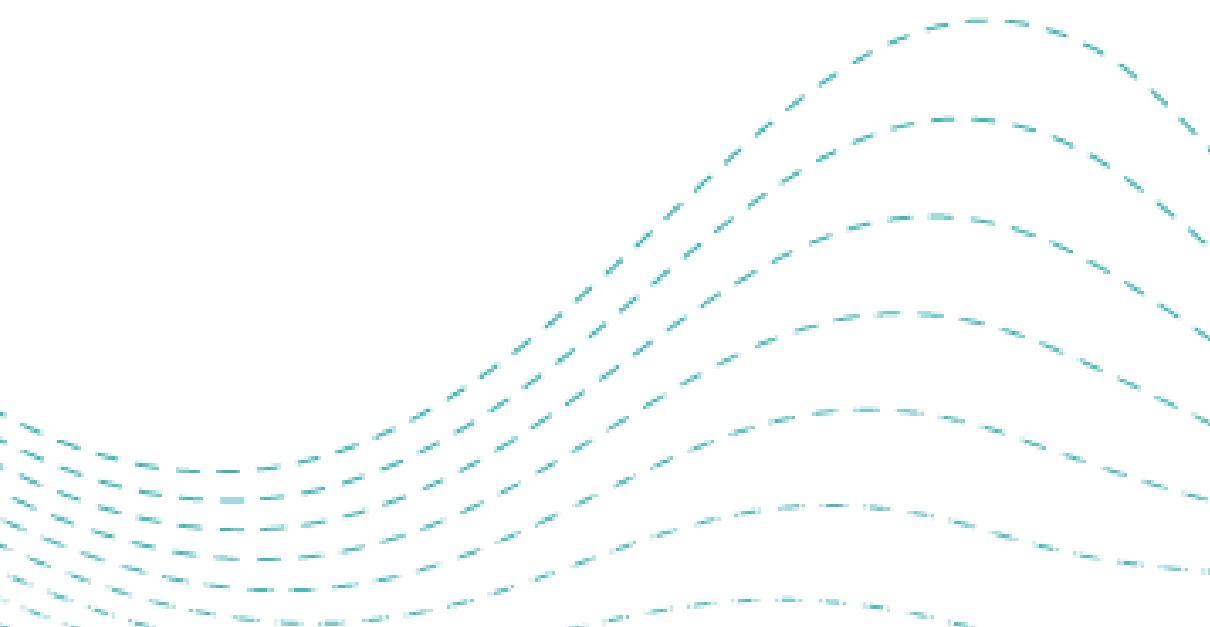


CAPÍTULO 10

Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D *et al*; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.

por **Samira Mascarenhas**

Oncologista clínica na Oncologia D'Or – regional Bahia; diretora executiva do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)



ABSTRACT

BACKGROUND

Osimertinib is a third-generation, irreversible tyrosine kinase inhibitor of the epidermal growth factor receptor (EGFR-TKI) that selectively inhibits both EGFR-TKI-sensitizing and EGFR T790M resistance mutations. A phase III trial compared first-line osimertinib with other EGFR-TKIs in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). The trial showed longer progression-free survival with osimertinib than with the comparator EGFR-TKIs (hazard ratio for disease progression or death, 0.46). Data from the final analysis of overall survival have not been reported.

METHODS

In this trial, we randomly assigned 556 patients with previously untreated advanced NSCLC with an EGFR mutation (exon 19 deletion or L858R allele) in a 1:1 ratio to receive either osimertinib (80mg once daily) or one of two other EGFR-TKIs (gefitinib at a dose of 250mg once daily or erlotinib at a dose of 150mg once daily, with patients receiving these drugs combined in a single comparator group). Overall survival was a secondary end point.

RESULTS

The median overall survival was 38.6 months (95% CI; 34.5-41.8) in the osimertinib group and 31.8 months (95% CI; 26.6-36) in the comparator group (hazard ratio for death, 0.80; 95.05% CI; 0.64-1.0; $p=0.046$). At three years, 79 of 279 patients (28%) in the osimertinib group and 26 of 277 (9%) in the comparator group were continuing to receive a trial regimen; the median exposure was 20.7 months and 11.5 months, respectively. Adverse events of grade 3 or higher were reported in 42% of the patients in the osimertinib group and in 47% of those in the comparator group.

CONCLUSIONS

Among patients with previously untreated advanced NSCLC with an EGFR mutation, those who received osimertinib had longer overall survival than those who received a comparator EGFR-TKI. The safety profile for osimertinib was similar to that of the comparator EGFR-TKIs, despite a longer duration of exposure in the osimertinib group.

ANÁLISE DO ESTUDO

O osimertinibe é uma droga de terceira geração, irreversível e inibidora de tirosina-quinase oral que inibe seletivamente tanto mutações de sensibilidade quanto mutações de resistência EGFR p.Thr790Met (T790M) e que mostrou eficácia em pacientes com lesões em sistema nervoso central (SNC). Sua utilização após falha a inibidores de primeira e de segunda geração foi consolidada em estudos anteriores¹.

O estudo FLAURA foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, em pacientes portadores de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), EGFR mutados (deleção 19 ou mutação L858R), que não haviam sido submetidos a tratamento prévios, no qual foi comparada a eficácia e a segurança do osimertinibe com a de outros dois inibidores de tirosina-quinase (gefitinibe ou erlotinibe). O desfecho principal desse estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP), que foi reportada previamente², sendo neste artigo apresentados os dados de sobrevida global (SG), que era o desfecho secundário do estudo³.

Os pacientes foram estratificados de acordo com o status mutacional do EGFR (deleção do éxon 19 ou L858R) e raça (asiática ou não asiática) e foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber osimertinibe oral (80mg, uma vez ao dia) ou um comparador (gefitinibe na dose de 250mg, uma vez ao dia, ou erlotinibe na dose de 150mg, uma vez ao dia) até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento pelo paciente. Pacientes no grupo controle poderiam fazer cruzamento para osimertinibe após progressão de doença e documentação da presença de mutação de resistência T790M³.

Um total de 556 pacientes foram submetidos à randomização (279 para receber osimertinibe e 277 para receber um comparador). No grupo comparador, 183 pacientes (66%) receberam gefitinibe e 94 (34%) receberam erlotinibe como tratamento. No momento da análise dos dados, ocorreram 321 mortes (maturidade de 58%), representando o número planejado de eventos e maturidade. O seguimento mediano era de 39 meses. A SG mediana foi superior no braço experimental, sendo de 38,6 meses (IC de 95%; 34,5-41,8) no grupo osimertinibe e de 31,8 meses (IC de 95%; 26,6-36) no grupo comparador (HR para óbito: 0,8; IC de 95,05%; 0,64-1; p=0,046)³.

Metástase em SNC em pacientes com EGFR mutado é uma preocupação. Neste estudo, foi permitida a inclusão de pacientes com metástases em SNC e a SLP nesse grupo também foi superior (HR=0,48). No total, 133 pacientes (48%) no tratamento com osimertinibe e 180 (65%) no grupo comparador iniciaram uma primeira terapia subsequente, sendo que 31% do grupo

comparador recebeu osimertinibe como terapia de segunda linha. Do ponto de vista de segurança, 98% de ambos os braços tiveram eventos adversos relatados, sendo os mais comuns: diarreia, acne e paroníquia. Não houve diferença significativa de gravidade de eventos adversos entre os grupos³.

A partir deste estudo, o inibidor de tirosina-quinase de terceira geração passou a ser o tratamento-padrão em primeira linha para pacientes com CPNPC avançado e mutações de EGFR de sensibilidade. Mais recentemente, combinações terapêuticas com quimioterapia à base de platina e pemetrexede (estudo FLAURA 2)⁴ e com anticorpos biespecíficos (estudo MARIPOSA, combinando amivantamabe e lazertinibe)⁵ vêm demonstrando incremento de SLP para essa população.

MENSAGEM FINAL

O FLAURA foi o primeiro estudo a mostrar benefício em SG com um inibidor de tirosina-quinase de EGFR de terceira geração comparado com inibidores de tirosina-quinase de primeira geração no CPNPC. Também reafirmou o papel importante na proteção de SNC dessa classe de drogas. Desafios ainda permanecem em relação ao desenvolvimento de resistência.

REFERÊNCIAS

1. Mok, TS, Wu Y-L, Ahn M-J *et al*. Osimertinib or platinum-pemetrexed In EGFR T790-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:629-40.
2. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J *et al*; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.
3. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D *et al*; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
4. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y *et al*; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1935-48.
5. Cho BC, Felip E, Hayashi H *et al*. MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib *versus* osimernib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2022;18(6):639-47.

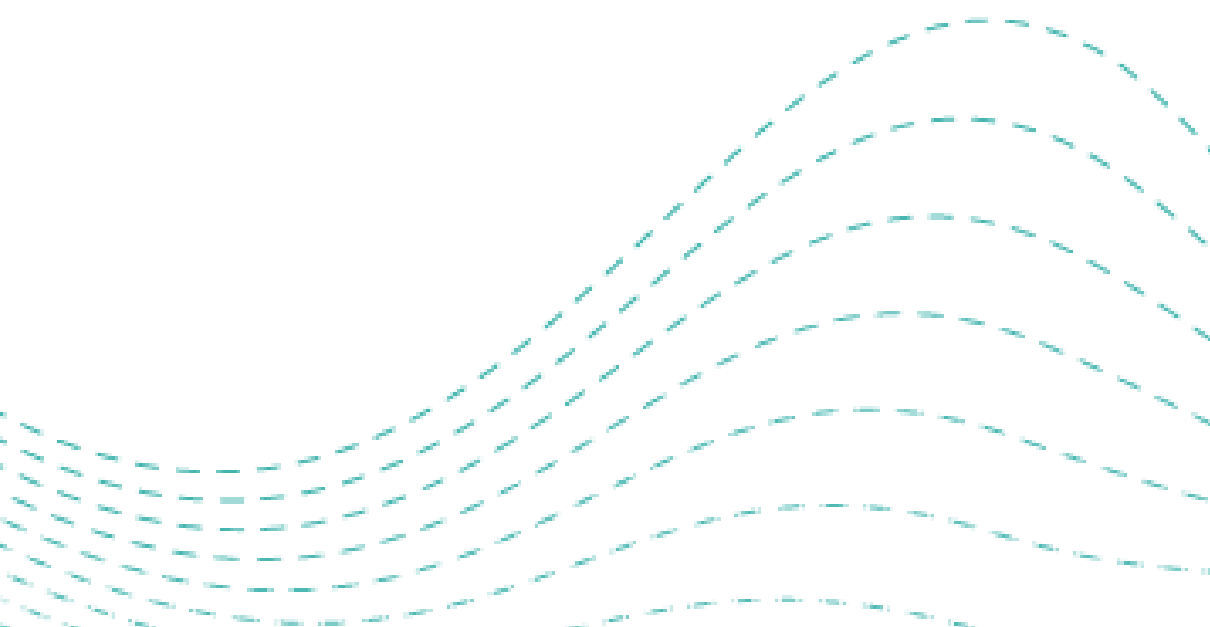


CAPÍTULO 11

Li BT, Smit EF, Goto Y *et al*; DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2022;386(3):241-51.

por **Pedro De Marchi**

Oncologista clínico de Cabeça e Pescoço e de Tórax da Oncoclínicas; coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; coordenador de residência médica em Oncologia Clínica da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa da Oncoclínicas; professor adjunto do Departamento de Clínica Médica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj)



ABSTRACT

BACKGROUND

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-targeted therapies have not been approved for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (formerly DS-8201), a HER2 antibody-drug conjugate, in patients with HER2-mutant NSCLC have not been investigated extensively.

METHODS

We conducted a multicenter, international, phase II study in which trastuzumab deruxtecan (6.4mg/kg of body weight) was administered to patients who had metastatic HER2-mutant NSCLC that was refractory to standard treatment. The primary outcome was objective response as assessed by independent central review. Secondary outcomes included the duration of response, progression-free survival, overall survival, and safety. Biomarkers of HER2 alterations were assessed.

RESULTS

A total of 91 patients were enrolled. The median duration of follow-up was 13.1 months (range, 0.7-29.1). Centrally confirmed objective response occurred in 55% of the patients (95% CI; 44%-65%). The median duration of response was 9.3 months (95% CI; 5.7-14.7). Median progression-free survival was 8.2 months (95% CI; 6-11.9), and median overall survival was 17.8 months (95% CI; 13.8-22.1). The safety profile was generally consistent with those from previous studies; grade 3 or higher drug-related adverse events occurred in 46% of patients, the most common event being neutropenia (in 19%). Adjudicated drug-related interstitial lung disease occurred in 26% of patients and resulted in death in two patients. Responses were observed across different HER2 mutation subtypes, as well as in patients with no detectable HER2 expression or HER2 amplification.

CONCLUSIONS

Trastuzumab deruxtecan showed durable anticancer activity in patients with previously treated HER2-mutant NSCLC. The safety profile included interstitial lung disease that was fatal in two cases. Observed toxic effects were generally consistent with those in previously reported studies.

ANÁLISE SOBRE O ESTUDO

Trata-se de um estudo de fase II, aberto, não randomizado e internacional conduzido em 21 países da América do Norte e da Europa, além do Japão, que avaliou a atividade de trastuzumabe-deruxtecano na dose de 6,4mg/kg administrado de forma endovenosa a cada 21 dias. O estudo é composto por duas coortes, sendo uma com pacientes portadores de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) com tumores que apresentam mutações no gene HER2 e a outra com pacientes cujos tumores apresentam hiperexpressão do gene. Os resultados aqui apresentados são referentes aos 91 pacientes com mutações incluídos no estudo¹.

As mutações no gene HER2 são encontradas em cerca de 3% dos CPNPC e predominam em pacientes mais jovens e não tabagistas². No cenário de doença avançada, esses pacientes eram tratados apenas com quimioterapia e imunoterapia, que apresentam resultados limitados. Opções de drogas dirigidas ao gene HER2, como trastuzumabe em combinação com quimioterapia, mostraram resultados decepcionantes, em parte devido às dificuldades em definir critérios moleculares precisos para a seleção de pacientes e em parte devido à raridade de pacientes com tumores com alta expressão de HER2 ou amplificação do gene, em contraste com câncer de mama e câncer gástrico. Outros estudos com inibidores de tirosina-quinase e trastuzumabe-entansina demonstraram resultados encorajadores, porém inconsistentes^{3,4}.

O trastuzumabe-deruxtecano é um anticorpo-droga conjugado, composto por um anticorpo monoclonal anti-HER2 ligado por meio de um ligante clivável (*linker*) a uma potente carga citotóxica de inibidor da topoisomerase I (*payload*) em alta proporção droga-anticorpo de aproximadamente 8:1. A droga permanece estável no plasma até ser internalizada e clivada seletivamente por peptídeos que são superexpressos em células cancerígenas, liberando assim o *payload* que exercerá sua atividade citotóxica por meio de danos no DNA celular e consequente apoptose. Por sua propriedade lipofílica, o efeito citotóxico também é observado em células vizinhas (*bystander effect*). Estudos translacionais mostraram que o receptor HER2 mutado pode internalizar preferencialmente o complexo “HER2-trastuzumabe-deruxtecano” independentemente da expressão de HER2 e superar a resistência a outros agentes direcionados ao HER2, o que apoia o desenvolvimento adicional de trastuzumabe-deruxtecano para o tratamento nessa população⁵.

Foram incluídos no estudo 91 pacientes com doença irresssecável ou metastática, cuja doença tinha progredido ao tratamento padrão e que apresentavam

pelo menos uma lesão mensurável e ECOG-PS 0-1. Pacientes com metástases cerebrais assintomáticas que não estavam em uso de corticoide ou anticonvulsivantes puderam ser incluídos. Pacientes previamente tratados com anticorpos anti-HER2 eram excluídos, porém aqueles tratados apenas com inibidores de tirosina-quinase eram permitidos. Também foram excluídos pacientes com história de doença intersticial pulmonar não infecciosa tratados com corticoide ou quadro atual de doença intersticial pulmonar¹.

A mediana de idade dos pacientes incluídos foi de 60 anos. A maioria era de mulheres, brancas, provenientes da América do Norte e com ECOG-PS 1. Mais de 90% das mutações em HER2 estavam presentes no domínio quinase do gene e a mediana de tratamentos prévios foi dois (variando de zero a sete)¹.

Entre os 91 pacientes, 50 deles (55%; IC de 95%; 44-65) apresentaram resposta ao tratamento. Respostas foram observadas mesmo entre pacientes com vários tratamentos prévios, entre os que tinham recebido imunoterapia prévia e entre aqueles com metástases cerebrais. A mediana da duração de resposta (DR) foi de 9,3 meses; de SLP, 8,2 meses; e de SG, 17,8 meses. Os eventos adversos de grau ≥ 3 mais comuns, relacionados à droga, foram neutropenia (19%) e anemia (10%). Dois pacientes apresentaram evento de grau 5 relacionado à droga. Houve descontinuação do tratamento devido a eventos adversos em 25% dos pacientes, sendo 18% de eventos pulmonares. Pneumonite foi observada em 26% dos pacientes, sendo o tempo médio para início dos sintomas de 141 dias (variando de 14 a 462 dias)¹.

A maioria das mutações em HER2 eram inserções no éxon 20 (86%). Mutações pontuais também foram encontradas na éxon 19 ou 20 (domínio quinase) ou no éxon 8 (domínio extracelular). Alguma expressão de HER2 (1+ a 3+) foi encontrada na maioria dos casos e dois pacientes apresentavam amplificação do gene. Respostas foram observadas independentemente da localização da mutação e também entre pacientes sem expressão ou amplificação do gene¹.

O trastuzumabe-deruxtecano apresentou resultados positivos em todos os desfechos analisados e se mostrou até o momento a droga mais eficaz no tratamento de pacientes com CPNPC com mutações no gene HER2¹. A atividade da droga foi independente da expressão ou da amplificação do gene, como ocorre em outros tumores. O trastuzumabe-deruxtecano é uma nova opção de tratamento para esses pacientes.

MENSAGEM FINAL

Este estudo foi o primeiro a estabelecer a eficácia de uma nova classe de drogas (um anticorpo conjugado a droga) como terapia-alvo para CPNPC. Nesse caso, diferentemente de outros tumores, como por exemplo, o câncer de mama e o de estômago, o alvo terapêutico são as mutações no gene, como não amplificação ou hiperexpressão. Apesar de ser um estudo de fase II não randomizado com ausência de um braço controle, considerando-se o forte racional e os resultados expressivos, a droga foi aprovada em diferentes agências regulatórias.

REFERÊNCIAS

1. Li BT, Smit EF, Goto Y *et al*; DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(3):241-51.
2. Mazières J, Peters S, Lepage B *et al*. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol*. 2013;31:1997-2003.
3. Mazieres J, Drilon A, Lusque A *et al*. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019;30:1321-8.
4. Ricciardi GRR, Russo A, Franchina T *et al*. NSCLC and HER2: between lights and shadows. *J Thorac Oncol*. 2014;9:1750-62.
5. Tsurutani J, Iwata H, Krop I *et al*. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors. *Cancer Discov*. 2020;10:688-701.

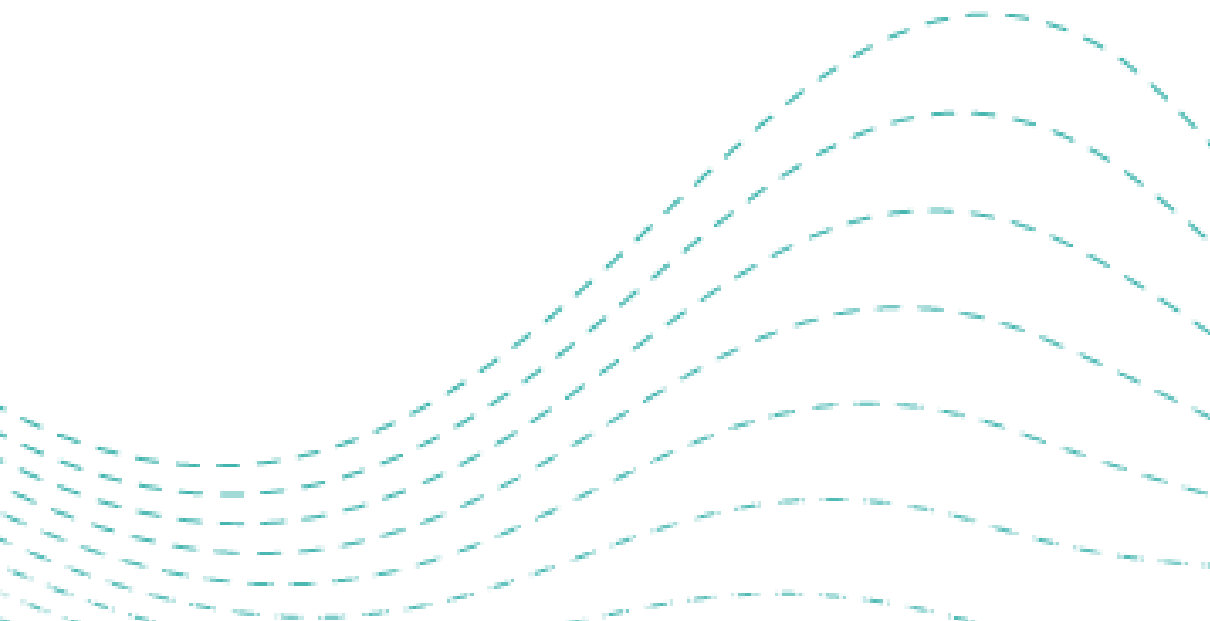


CAPÍTULO 12

Zhou C, Tang KJ, Cho BC *et al*; PAPILLON Investigators. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. N Engl J Med. 2023;389(22):2039-51.

por **Victor Gondim**

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); especialização e residência médica em Oncologia/Cancerologia Clínica pelo Instituto Nacional de Câncer (Inca); oncologista clínico no Grupo COI/Américas Oncologia; coordenador do Grupo de Oncologia Torácica no Grupo COI/Américas; pesquisador do Instituto de Educação, Pesquisa e Gestão em Saúde



ABSTRACT

BACKGROUND

Amivantamab has been approved for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertions who have had disease progression during or after platinum-based chemotherapy. Phase I data showed the safety and antitumor activity of amivantamab plus carboplatin-pemetrexed (chemotherapy). Additional data on this combination therapy are needed.

METHODS

In this phase III, international, randomized trial, we assigned in a 1:1 ratio patients with advanced NSCLC with EGFR exon 20 insertions who had not received previous systemic therapy to receive intravenous amivantamab plus chemotherapy (amivantamab-chemotherapy) or chemotherapy alone. The primary outcome was progression-free survival according to blinded independent central review. Patients in the chemotherapy group who had disease progression were allowed to cross over to receive amivantamab monotherapy.

RESULTS

A total of 308 patients underwent randomization (153 to receive amivantamab-chemotherapy and 155 to receive chemotherapy alone). Progression-free survival was significantly longer in the amivantamab-chemotherapy group than in the chemotherapy group (median, 11.4 months and 6.7 months, respectively; hazard ratio for disease progression or death, 0.40; 95% CI; 0.30-0.53; $p < 0.001$). At 18 months, progression-free survival was reported in 31% of the patients in the amivantamab-chemotherapy group and in 3% in the chemotherapy group; a complete or partial response at data cutoff was reported in 73% and 47%, respectively (rate ratio, 1.5; 95% CI; 1.32-1.68; $p < 0.001$). In the interim overall survival analysis (33% maturity), the hazard ratio for death for amivantamab-chemotherapy as compared with chemotherapy was 0.67 (95% CI; 0.42-1.09; $p = 0.11$). The predominant adverse events associated with amivantamab-chemotherapy were reversible hematologic and EGFR-related toxic effects; 7% of patients discontinued amivantamab owing to adverse reactions.

CONCLUSIONS

The use of amivantamab-chemotherapy resulted in superior efficacy as compared with chemotherapy alone as first-line treatment of patients with advanced NSCLC with EGFR exon 20 insertions.

ANÁLISE DO ESTUDO

Com o constante avanço no entendimento da biologia tumoral e suas alterações genético-moleculares, são identificadas cada vez mais mutações *drivers* oncogênicas, que permitem o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas visando a tais aberrações. As alterações no gene EGFR estão entre as mais frequentes mutações de ativação no câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), sendo as inserções no éxon 20 o terceiro tipo mais comum de mutação nesse gene, com dados de prevalência reportados de 6% a 12% de todos os CPNPC EGFR-mutados, correspondendo a cerca de 2% a 3% dos casos de CPNPC avançado¹.

Devido a alterações na conformação tridimensional da proteína, precisamente no sítio de ativação quinase, o que limita a ligação dos inibidores de tirosina-quinase (TKI), os CPNPC com inserções no éxon 20 do EGFR não apresentam boa resposta aos TKI aprovados para o tratamento de pacientes com mutações comuns do EGFR. Então, por muitas décadas, a quimioterapia baseada em platina permaneceu como tratamento padrão de primeira linha para essa subpopulação, com discutível associação de imunoterapia ao esquema².

Com desfechos como taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) aquém das vistas na população de pacientes com CPNPC EGFR não mutados ou EGFR mutados clássicos, permaneceu mandatória a busca por alternativas de tratamentos visando a esse subgrupo³.

O amivantamabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado biespecífico com capacidade de ligação aos domínios extracelulares dos receptores EGFR e MET (*mesenchymal-epithelial transition factor*), assim inibindo a interação com os respectivos ligantes e prevenindo a ativação de ambos os receptores. Dessa forma, a droga passa a desempenhar múltiplos mecanismos de ação para o seu efeito terapêutico, tais como: inibição da ativação da via de sinalização; redução dos receptores, por estimular degradação e trogocitose; citotoxicidade celular mediada por anticorpo, por meio de células *natural killer*; entre outros.

O estudo de fases I e II CHRYSALIS já havia demonstrado taxa de resposta objetiva de 40% e duração mediana de resposta de 11,1 meses, além de SLP e SG medianas de 8,3 meses e 22,8 meses, respectivamente, no cenário de CPNPC avançado com inserções no éxon 20 do gene EGFR após progressão a um esquema de quimioterapia baseada em platina⁴. Tais dados levaram à aprovação da droga nessa indicação por diversas agências regulatórias no mundo, inclusive no Brasil. A combinação de amivantamabe e carboplatina + pemetrexede já havia sido avaliada em 20 pacientes de uma das coortes do estudo CHRYSALIS, com perfil de segurança consistente com cada agente e manejável⁴.

O estudo PAPILLON avaliou pacientes com CPNPC avançado com inserções no éxon 20 do EGFR sem tratamento prévio. Cabe destacar que foram permitidos pacientes que tivessem sido tratados brevemente com algum TKI aprovado para EGFR mutado (como gefitinibe, erlotinibe ou osimertinibe, por exemplo) sem resposta documentada. Também eram permitidos pacientes com metástases cerebrais, desde que assintomáticos e sem uso de corticosteroides até duas semanas antes da randomização, o que é sempre um critério que merece atenção nessa população, sabidamente de maior risco para metástases em sistema nervoso central (SNC)⁵.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber amivantamabe-quimioterapia ou quimioterapia isolada em ciclos de 21 dias (amivantamabe na dose de 1.400mg ou, se peso $\geq$ 80kg, 1.750mg, semanalmente nas primeiras quatro semanas, com primeira infusão dividida em dois dias). É importante salientar que foi permitido cruzamento dos pacientes no braço da quimioterapia isolada após progressão para receber amivantamabe em monoterapia⁵.

O estudo alcançou seu desfecho primário (SLP) com superioridade para o grupo amivantamabe-quimioterapia (benefício observado em todos os subgrupos), além de uma taxa maior de resposta objetiva. Os dados de SG, ainda não maduros (33% de maturidade), avaliados em análise interina, mostram clara tendência de superioridade para o braço da combinação, com HR de 0,67, com destaque para o fato de que o maior risco de morte no braço de quimioterapia isolado permaneceu, mesmo com 66% dos pacientes do grupo tendo recebido amivantamabe em monoterapia após progressão⁵.

Apesar dos importantes resultados alcançados, devemos nos atentar quanto ao perfil de toxicidade dessa combinação. A incidência de reações infusionais foi de 42% no grupo amivantamabe-quimioterapia e de 1% no grupo quimioterapia, com efeitos adversos levando a interrupção de dose reportada em 69% dos pacientes, redução de dose em 48% e descontinuidade em 24% no grupo amivantamabe-quimioterapia (com taxas no grupo de quimioterapia de 36%, 23% e 16%, respectivamente). A maioria dos efeitos adversos de grau 3 ou superior foram efeitos cutâneos relacionados ao alvo EGFR, requerendo atenção no manejo dessa droga, além do cuidado no protocolo e na educação da equipe de saúde nas primeiras infusões⁵.

Este estudo, além de dados de eficácia para uma nova modalidade terapêutica, traz à luz uma relevante discussão sobre a importância da testagem genético-molecular (e da adequada metodologia do teste) nos pacientes com CPNPC no cenário metastático. Ensaios por PCR (*polymerase chain reaction*) podem perder até 50% dos casos desse tipo de mutação (inserções no éxon 20 do gene EGFR) por conta de uma incapacidade do teste em capturar toda a variabilidade de subtipos

de inserções, sendo a metodologia mais indicada, tanto pela sensibilidade quanto pelo custo-efetividade, a análise por NGS (*next-generation sequencing*)⁶.

MENSAGEM FINAL

O estudo PAPILLON mudou o padrão de tratamento para os pacientes com CPNPC com mutação de inserção no éxon 20 do gene EGFR, trazendo para o cenário de primeira linha uma inovadora estratégia terapêutica com o regime de quimioterapia baseada em platina associada ao amivantamabe – um anticorpo monoclonal biespecífico com ação sobre receptores EGFR e MET. O estudo representou um marco na Oncologia Torácica ao reconhecer o benefício de uma nova estratégia de terapia-alvo a uma população com prognóstico reservado.

REFERÊNCIAS

1. Van Sanden S, Murton M, Bobrowska A *et al.* Prevalence of epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer in Europe: a pragmatic literature review and meta-analysis. *Target Oncol.* 2022;17(2):153-66.
2. Girard N, Minchom A, Ou SI *et al.* Comparative clinical outcomes between EGFR ex20ins and wildtype NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Lung Cancer.* 2022;23(7):571-7.
3. Bazhenova L, Minchom A, Viteri S *et al.* Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. *Lung Cancer.* 2021;162:154-61.
4. Park K, Haura EB, Leighl NB *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;39(30):3391-402.
5. Zhou C, Tang KJ, Cho BC *et al.*; PAPILLON Investigators. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N Engl J Med.* 2023;389(22):2039-51.
6. Viteri S, Minchom A, Bazhenova L *et al.* Frequency, underdiagnosis, and heterogeneity of epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations using real-world genomic datasets. *Mol Oncol.* 2023;17(2):230-7.



CAPÍTULO 13

Passaro A, Wang J, Wang Y *et al*; MARIPOSA-2 Investigators. 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;35(1):77-90.

por **Danielli Matias**

Oncologista da Clínica de Oncologia de Natal; pesquisadora na Liga Norte-Rio-Grandense contra o Câncer; membro do Comitê de Pesquisa Clínica da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT); membro do Comitê de Tórax do Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG); dedicada à Oncologia Torácica e Mama; pós-graduação em Neuro-Oncologia; membro do International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL), da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e da European Society for Medical Oncology (ESMO)

ABSTRACT

BACKGROUND

Amivantamab plus carboplatin-pemetrexed (chemotherapy) with and without lazertinib demonstrated antitumor activity in patients with refractory epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in phase I studies. These combinations were evaluated in a global phase III trial.

PATIENTS AND METHODS

A total of 657 patients with EGFR-mutated (exon 19 deletions or L858R) locally advanced or metastatic NSCLC after disease progression on osimertinib were randomized 2:2:1 to receive amivantamab-lazertinib-chemotherapy, chemotherapy, or amivantamab-chemotherapy. The dual primary end points were progression-free survival (PFS) of amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy versus chemotherapy. During the study, hematologic toxicities observed in the amivantamab-lazertinib-chemotherapy arm necessitated a regimen change to start lazertinib after carboplatin completion.

RESULTS

All baseline characteristics were well balanced across the three arms, including by history of brain metastases and prior brain radiation. PFS was significantly longer for amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy versus chemotherapy (HR for disease progression or death, 0.48 and 0.44, respectively; $p < 0.001$ for both; median of 6.3 and 8.3 versus 4.2 months, respectively). Consistent PFS results were seen by investigator assessment (HR for disease progression or death, 0.41 and 0.38 for amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy, respectively; $p < 0.001$ for both; median of 8.2 and 8.3 versus 4.2 months, respectively). Objective response rate was significantly higher for amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy versus chemotherapy (64% and 63% versus 36%, respectively; $p < 0.001$ for both). Median intracranial PFS was 12.5 and 12.8 versus 8.3 months for amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy versus chemotherapy (HR for intracranial disease progression or death, 0.55 and 0.58, respectively). Predominant adverse events (AEs) in the amivantamab-containing regimens were hematologic, EGFR-, and MET-related toxicities. Amivantamab-chemotherapy had lower rates of hematologic AEs than amivantamab-lazertinib-chemotherapy.

CONCLUSIONS

Amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy improved PFS and intracranial PFS versus chemotherapy in a population with limited options after disease progression on osimertinib. Longer follow-up is needed for the modified amivantamab-lazertinib-chemotherapy regimen.

ANÁLISE DO ESTUDO

O estudo MARIPOSA II trouxe uma resposta que ainda não havia sido respondida por outros estudos clínicos, sobre sequenciamento de tratamento em pacientes com mutação ativadoras em EGFR. Após a incorporação dos inibidores de tirosina-quinase (TKI) de terceira geração na primeira linha de tratamento dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático demonstrar taxas de sobrevida global (SG) de 38,6 meses e o tratamento na segunda linha com osimertinibe para aqueles com mecanismo de resistência em T790M seguirem com sobrevida global de 26,8 meses, a melhor terapia após progressão nesses pacientes permanecia indeterminada.

Os principais mecanismos conhecidos de resistência aos TKIs de terceira geração são as alterações no gene MET e as modificações no próprio EGFR. O amivantamabe é um anticorpo monoclonal biespecífico com alta afinidade para os receptores de EGFR e MET, possuindo característica de ligação no domínio extracelular da via MET, além de ação de trogocitose de receptores celulares, ativação do sistema imune e bloqueio da sinalização oncogênica em EGFR e MET.

Neste estudo, foram utilizados dois braços experimentais: amivantamabe associado à quimioterapia ou, no esquema triplo, associado também a outro TKI de terceira geração (lazertinibe). O braço controle foi a quimioterapia (combinação de platina). Os resultados foram positivos em taxa de resposta e sobrevida livre de progressão (SLP), demonstrando um excelente controle de doença, com taxas de SLP de 8,2 e 8,3 meses, respectivamente, nessa população de pacientes pós-progressão a osimertinibe¹. O estudo não exigia rebiópsia para demonstrar os mecanismos de resistência em MET ou EGFR, uma vez que, em estudo prévio, estes não foram preditivos de resposta². Foi permitida a inclusão de pacientes com metástases cerebrais assintomáticas e estáveis.

Os pacientes foram randomizados em três braços para receber o esquema triplo de lazertinibe 240mg, amivantamabe (dose fixa dependente do peso: < 80kg ou > 80kg) e quimioterapia com pemetrexede e carboplatina ou o esquema duplo, retirando o lazertinibe. Dois pontos importantes: eram permitidos apenas quatro ciclos de quimioterapia com a carboplatina e, após análise de toxicidade gastrointestinal e hematológica, houve modificação do protocolo, com orientação para iniciar o lazertinibe apenas após o término dos ciclos da carboplatina¹.

A SLP foi o objetivo principal do estudo. Taxa de resposta objetiva, duração de resposta, SG, SLP cerebral e segurança foram objetivos secundários. O principal motivo de descontinuação do tratamento foi progressão de doença, sendo essa praticamente o dobro no grupo da quimioterapia isolada¹.

Os resultados confirmaram o benefício para os braços experimentais de combinação com amivantamabe, reduzindo em mais de 50% o risco de progressão

ou morte quando comparados à quimioterapia isolada. Os dados com os dois esquemas (triplo e duplo) contendo amivantamabe foram bem semelhantes, com HR de 0,38 e 0,41, respectivamente. Na avaliação de taxa de resposta, o esquema duplo apresentou 64%, enquanto a adição do lazertinibe manteve a taxa de resposta em 63%, comparada com apenas 36% da quimioterapia. Os dados de SG ainda estavam imaturos no momento da publicação. Houve também benefício importante nas taxas de SLP intracraniana, independentemente da adição do lazertinibe, demonstrando uma possível ação intracraniana do amivantamabe¹.

Em relação à toxicidade, a maioria dos eventos adversos de grau 3 foram hematológicos, com anemia, trombocitopenia e leucopenia. Atenção deve ser dada a eventos específicos do amivantamabe, como reações infusionais, que ocorreram em cerca de 50% dos pacientes, eventos tromboembólicos e toxicidade cutânea (mais frequentes na associação tripla)¹.

Levando em consideração esses resultados, pode-se concluir que não houve praticamente ganho em adicionar o lazertinibe à quimioterapia associada ao amivantamabe, após a progressão ao osimertinibe, sendo preferido o esquema duplo. A formulação subcutânea do amivantamabe, avaliada em estudos subsequentes, parece reduzir a incidência de reações infusionais³.

MENSAGEM FINAL

O estudo MARIPOSA II contribuiu para a história da Oncologia Torácica por incorporar à prática clínica uma nova classe de medicamentos – os anticorpos biespecíficos, representados pelo amivantamabe. Também demonstrou o benefício de uma nova linha terapêutica para pacientes com CPNPC e mutações ativadoras de EGFR, após resistência aos inibidores de tirosina-quinase de EGFR de terceira geração.

REFERÊNCIAS

1. Passaro A, Wang J, Wang Y *et al*; MARIPOSA-2 Investigators. 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;35(1):77-90.
2. Besse B, Baik CS, Marmarelis ME *et al*. Predictive biomarkers for treatment with amivantamab plus lazertinib among EGFR-mutated NSCLC in the post-osimertinib setting: analysis of tissue IHC and ctDNA NGS. *J Clin Oncol*. 2023;41(suppl.16):9013.
3. Leigh NB, Akamatsu H, Lim SM *et al*; PALOMA-3 Investigators. Subcutaneous *versus* intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory EGFR-mutated NSCLC: primary results from the phase 3 PALOMA-3 Study. *J Clin Oncol*. 2024;JCO2401001.



PARTE 3

IMUNOTERAPIA NA DOENÇA AVANÇADA

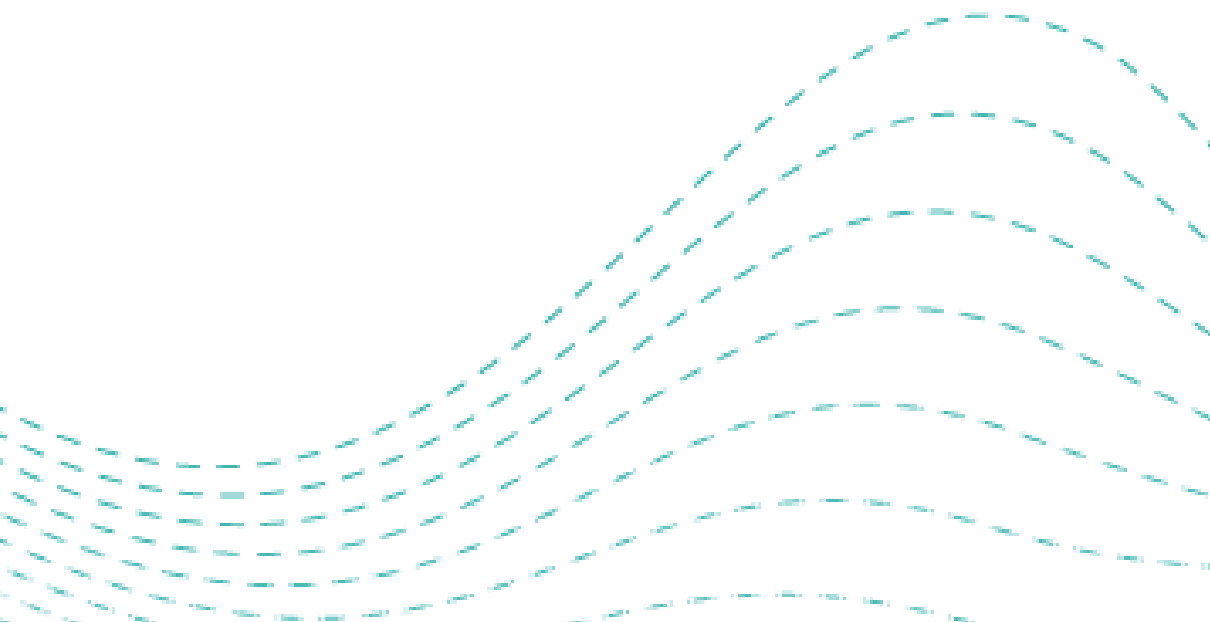


CAPÍTULO 14

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG *et al*; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab *versus* chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.

por **Aknar Calabrich**

Oncologista da AMO/DASA; mestre em Oncologia pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz); membro do Comitê de Tórax da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (Sboc); membro do Comitê de Educação do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)



ABSTRACT

BACKGROUND

Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody against programmed death 1 (PD-1) that has antitumor activity in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), with increased activity in tumors that express programmed death ligand 1 (PD-L1).

METHODS

In this open-label, phase III trial, we randomly assigned 305 patients who had previously untreated advanced NSCLC with PD-L1 expression on at least 50% of tumor cells and no sensitizing mutation of the epidermal growth factor receptor gene or translocation of the anaplastic lymphoma kinase gene to receive either pembrolizumab (at a fixed dose of 200mg every three weeks) or the investigator's choice of platinum-based chemotherapy. Crossover from the chemotherapy group to the pembrolizumab group was permitted in the event of disease progression. The primary end point, progression-free survival, was assessed by means of blinded, independent, central radiologic review. Secondary end points were overall survival, objective response rate, and safety.

RESULTS

Median progression-free survival was 10.3 months (95% CI; 6.7-not reached) in the pembrolizumab group versus 6 months (95% CI; 4.2-6.2) in the chemotherapy group (hazard ratio for disease progression or death, 0.50; 95% CI; 0.37-0.68; $p < 0.001$). The estimated rate of overall survival at six months was 80.2% in the pembrolizumab group versus 72.4% in the chemotherapy group (hazard ratio for death, 0.60; 95% CI; 0.41-0.89; $p = 0.005$). The response rate was higher in the pembrolizumab group than in the chemotherapy group (44.8% versus 27.8%), the median duration of response was longer (not reached; 1.9-14.5 meses versus 6.3 months; 2.1-12.6), and treatment-related adverse events of any grade were less frequent (occurring in 73.4% versus 90% of patients), as were grade 3, 4, or 5 treatment-related adverse events (26.6% versus 53.3%).

CONCLUSIONS

In patients with advanced NSCLC and PD-L1 expression on at least 50% of tumor cells, pembrolizumab was associated with significantly longer progression-free and overall survival and with fewer adverse events than was platinum-based chemotherapy.

ANÁLISE DO ESTUDO

Por muitas décadas, o tratamento do câncer de pulmão não tinha nenhuma forma de seleção, exceto estadiamento e histologia do tumor. Com a chegada da era da Medicina de Precisão, pacientes com alterações moleculares acionáveis, como EGFR e ALK, puderam experimentar importantes ganhos na sobrevida e na qualidade de vida. Entretanto, para os pacientes sem mutações acionáveis, os regimes à base de platina continuavam como tratamento padrão, com taxas de resposta de apenas 15% a 30% na primeira linha, sendo menor ainda no resgate com taxanos em segunda linha.

Nesse contexto, o entendimento do microambiente tumoral, assim como do sistema imunológico na regulação da sobrevivência e no crescimento do câncer, permitiu o desenvolvimento de drogas capazes de ativar o sistema imunológico contra o câncer. O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a interação entre PD-1 e seus ligantes, PD-L1 e PD-L2, ativando, assim, os linfócitos T no combate ao câncer. Os benefícios dessa classe de drogas no câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado já tinham sido demonstrados em pacientes previamente tratados nos estudos KEYNOTE-010¹ e do CheckMate-057², que compararam o pembrolizumabe e o nivolumabe, respectivamente, *versus* docetaxel, com ganhos importantes na taxa de resposta e na SG desses pacientes, além da identificação do PDL-1 como o biomarcador de benefício dessas drogas.

O KEYNOTE-024 examinou 1.934 pacientes com CPNPC para elegibilidade, sendo que 30,2% das amostras expressaram PD-L1 $\geq 50\%$ das células por imuno-histoquímica. No final, 305 foram randomizados para receber pembrolizumabe (n=154) ou quimioterapia (n=151), que mais comumente incluía carboplatina + pemetrexede (n=67). A idade mediana dos pacientes no braço do pembrolizumabe foi de 64,5 anos e a maioria era do sexo masculino (59,7%). A histologia mais comum foi não escamosa (81,2%). As características dos pacientes foram bem equilibradas entre os braços, exceto o tabagismo (nunca fumaram eram 12,6% *versus* 3,2%) e a incidência de metástases cerebrais (6,6% *versus* 11,7%) no braço da quimioterapia *versus* pembrolizumabe, respectivamente. No entanto, essas diferenças não foram consideradas estatisticamente significativas³.

A SLP em seis meses foi de 62,1% no pembrolizumabe *versus* 50,3% na quimioterapia. Esse benefício permaneceu consistente em todos os subgrupos, incluindo os tipos histológicos escamoso e não escamoso. Todos os outros desfechos foram favoráveis à imunoterapia, como SG estimada em seis meses, taxa de resposta objetiva e duração da resposta³.

Com a atualização dos dados de cinco anos, a SG foi duas vezes mais elevada para os pacientes que receberam pembrolizumabe (31,9%; n=154) *versus* quimioterapia (16,3%; n=151); a SG mediana foi de 26,3 meses *versus* 13,4 meses, respectivamente, com redução do risco de morte em 38% (HR=0,62; IC de 95%; 0,48-0,81). Dos pacientes que completaram dois anos de tratamento com pembrolizumabe (n=39/154), 81,4% estavam vivos aos cinco anos e quase metade (46%) permaneceu livre de tratamento, dado sem precedente na literatura⁴.

O perfil de toxicidade do pembrolizumabe se mostrou melhor do que a quimioterapia, com menos eventos adversos (EAs) relacionados ao tratamento (73,4% *versus* 90%, respectivamente). Os EAs mais comuns relacionados ao tratamento com pembrolizumabe foram diarreia (14,3%), fadiga (10,4%) e pirexia (10,4%). Já com a quimioterapia, os EAs mais comuns foram anemia (44%), náusea (43,3%) e fadiga (28,7%). EAs imunomediados ocorreram em 29,2% daqueles tratados com pembrolizumabe *versus* 4,7% daqueles no braço de quimioterapia. Os EAs de grau 3 a 5 foram significativamente menos comuns com pembrolizumabe (26,6%) em comparação com a quimioterapia (53,3%) e houve descontinuação do tratamento em 7,1% dos pacientes no braço do pembrolizumabe *versus* 10,7% daqueles que receberam quimioterapia. Com isso, o pembrolizumabe se mostrou uma droga mais ativa e menos tóxica do que a quimioterapia baseada em platina³.

Outros estudos continuaram demonstrando o benefício da imunoterapia isolada nesse cenário, em pacientes com PD-L1 positivo por imuno-histoquímica (tabela 1)^{3,5-7}.

Tabela 1. Principais estudos clínicos para CPNPC avançado com imunoterapia isolada em primeira linha^{3,5-7}

Estudo	Drogas	Biomarcador PD-L1	SLP mediana	SG mediana
KEYNOTE-024 ³	Pembrolizumabe	PD-L1 ≥ 50%	10,3 meses <i>versus</i> 6 meses HR=0,50	26,3 meses <i>versus</i> 13,4 meses HR=0,62
KEYNOTE-042 ⁵	Pembrolizumabe	PD-L1 ≥ 1%	5,6 meses <i>versus</i> 6,8 meses HR=1,03	16,7 meses <i>versus</i> 12,1 meses HR=0,81
EMPOWER-LUNG 01 ⁶	Cemiplimabe	PD-L1 ≥ 50%	8,2 meses <i>versus</i> 5,7 meses HR=0,54	Não alcançado <i>versus</i> 14,2 meses HR=0,57
IMPOWER 110 ⁷	Atezolizumabe	Sem seleção	8,1 meses <i>versus</i> 5 meses* HR=0,63	20,2 meses <i>versus</i> 13,1 meses* HR=0,59

* Somente pacientes com PD-L1 ≥ 50%

MENSAGEM FINAL

O estudo KEYNOTE-024 é um marco na Oncologia Torácica porque demonstrou o benefício da imunoterapia (com agentes anti-PD1 e anti-PD-L1) em primeira linha de câncer de pulmão metastático, com excelente perfil de toxicidade, estabelecendo um novo padrão de tratamento para pacientes com alta expressão de PD-L1. Também confirmou o papel da expressão positiva de PD-L1 como biomarcador para imunoterapia.

REFERÊNCIAS

1. 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(10027):1540-50.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L *et al*. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG *et al*; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab *versus* chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG *et al*. Five-year outcomes with pembrolizumab *versus* chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 . *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2339-49.
5. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I *et al*; KEYNOTE-042 Investigators. 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;393(10183):1819-30.
6. Sezer A, Kilickap S, Gümüş 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*. 2021;397(10274):592-604.
7. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F *et al*. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328-39.

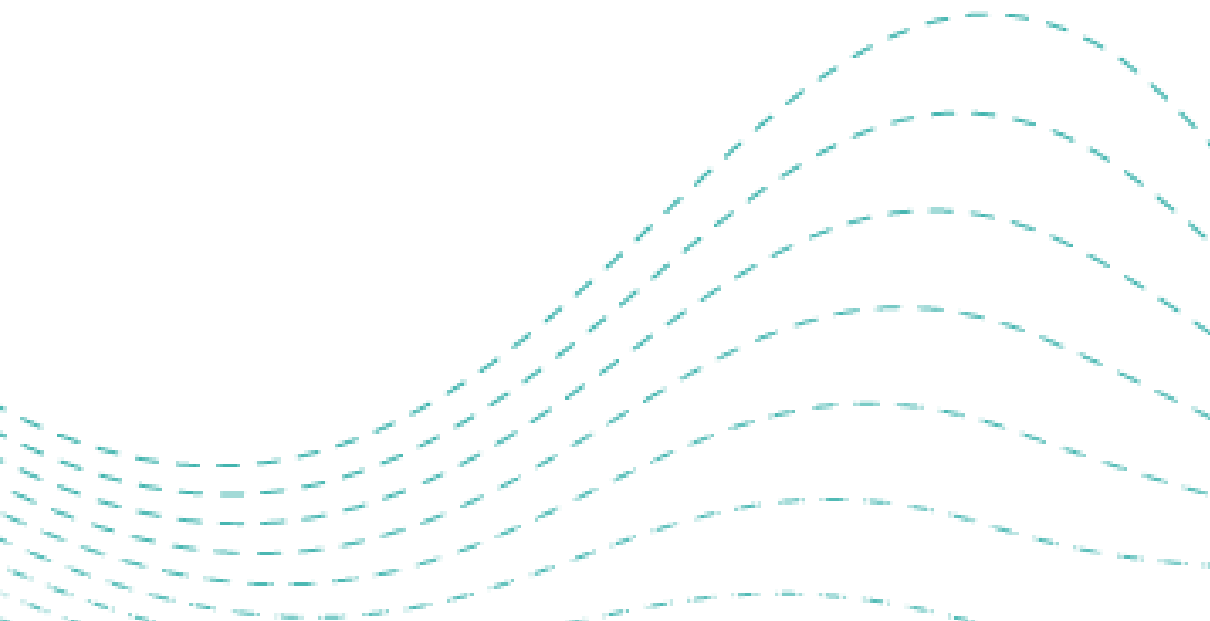


CAPÍTULO 15

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S *et al*; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-92.

por **Clarissa Baldotto**

Diretora de Cuidado Integrado do Oncologia D'Or; presidente do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT); diretora da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)



ABSTRACT

BACKGROUND

First-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) that lacks targetable mutations is platinum-based chemotherapy. Among patients with a tumor proportion score for programmed death ligand 1 (PD-L1) of 50% or greater, pembrolizumab has replaced cytotoxic chemotherapy as the first-line treatment of choice. The addition of pembrolizumab to chemotherapy resulted in significantly higher rates of response and longer progression-free survival than chemotherapy alone in a phase II trial.

METHODS

In this double-blind, phase III trial, we randomly assigned (in a 2:1 ratio) 616 patients with metastatic non-squamous NSCLC without sensitizing EGFR or ALK mutations who had received no previous treatment for metastatic disease to receive pemetrexed and a platinum-based drug plus either 200mg of pembrolizumab or placebo every three weeks for four cycles, followed by pembrolizumab or placebo for up to a total of 35 cycles plus pemetrexed maintenance therapy. Crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted among the patients in the placebo-combination group who had verified disease progression. The primary end points were overall survival and progression-free survival, as assessed by blinded, independent central radiologic review.

RESULTS

After a median follow-up of 10.5 months, the estimated rate of overall survival at 12 months was 69.2% (95% CI; 64.1-73.8) in the pembrolizumab-combination group versus 49.4% (95% CI; 42.1-56.2) in the placebo-combination group (hazard ratio for death, 0.49; 95% CI; 0.38-0.64; $p<0.001$). Improvement in overall survival was seen across all PD-L1 categories that were evaluated. Median progression-free survival was 8.8 months (95% CI; 7.6-9.2) in the pembrolizumab-combination group and 4.9 months (95% CI; 4.7-5.5) in the placebo-combination group (hazard ratio for disease progression or death, 0.52; 95% CI; 0.43-0.64; $p<0.001$). Adverse events of grade 3 or higher occurred in 67.2% of the patients in the pembrolizumab-combination group and in 65.8% of those in the placebo-combination group.

CONCLUSIONS

In patients with previously untreated metastatic non-squamous NSCLC without EGFR or ALK mutations, the addition of pembrolizumab to standard chemotherapy of pemetrexed and a platinum-based drug resulted in significantly longer overall survival and progression-free survival than chemotherapy alone.

ANÁLISE DO ESTUDO

A utilização dos inibidores de *checkpoint* imunológico mudou completamente o cenário do tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado. Porém, as altas taxas de resposta e de benefício em sobrevida, alcançados com o uso de agentes anti-PD-1 e anti-PD-L1 isolados, são mais pronunciadas em pacientes com alta expressão de PD-L1 por imuno-histoquímica.

Pacientes que apresentam PD-L1 negativo ou intermediário (1% a 49%) e ainda uma parcela dos alto expressores necessitavam de outra estratégia para melhorar os resultados e vencer a resistência primária. Nesse sentido, a publicação do estudo KEYNOTE-189 mudou novamente o cenário do tratamento, adicionando a imunoterapia à combinação de quimioterapia baseada em platina¹.

Trata-se de um estudo de fase III, duplo-cego, que randomizou 616 pacientes (na proporção 2:1), com CPNPC avançado de histologia não escamosa, sem terapia prévia, para receber quimioterapia baseada em platina e pemetrexede (com manutenção de pemetrexede) combinada a pembrolizumabe na dose fixa de 200mg IV a cada 21 dias ou placebo por até 35 ciclos. A presença de mutações em EGFR ou ALK era um critério de exclusão¹.

Na primeira publicação, em 2018, com um seguimento mediano de 10,5 meses, houve benefício de sobrevida global (SG) em 12 meses (69,2 % *versus* 49,4%; HR=0,49; IC de 95% 0,38-0,64; $p<0,001$) com o uso da imunoterapia, independentemente da expressão de PD-L1. A taxa de resposta objetiva (TRO) e a sobrevida livre de progressão (SLP) também foram superiores. A taxa de eventos adversos foi ligeiramente superior no grupo experimental, mas todos os eventos já eram conhecidos, manejáveis e sem um efeito aditivo na combinação¹.

Este estudo já apresenta atualizações com seguimento mais longo. Em 2023, foram publicados os resultados do seguimento de cinco anos, mostrando manutenção do benefício, com 19,4% dos pacientes do grupo experimental vivos, comparados com 11,3% do grupo placebo. A SG em cinco anos manteve um HR de 0,6 (IC de 95%; 0,5-0,72) e a SLP, um HR de 0,5 (IC de 95%; 0,42-0,6)².

Em semelhança ao KEYNOTE-189, outros estudos que utilizaram a estratégia de combinação de imunoterapia e quimioterapia seguiram mostrando benefício consistente de TRO, SLP e SG para a combinação, para todos os tipos histológicos e para todos os níveis de expressão de PD-L1, quando comparado com quimioterapia isolada (tabela 1)³⁻⁵.

A comparação de imunoterapia e quimioterapia com imunoterapia isolada em pacientes com PD-L1 > 50% não foi estudada em estudos randomizados de fase III, permanecendo para essa população as duas possibilidades de tratamento. Atualmente, a combinação de quimioterapia baseada em platina com inibidores

de *checkpoint* é o tratamento mais utilizado para pacientes com doença avançada sem mutações genéticas ativadoras.

Tabela 1. Estudos sobre a estratégia de combinar imunoterapia e quimioterapia^{1,3-5}

Estudo	Drogas	Histologia	TRO	SG mediana
KEYNOTE-189 ¹	Pembrolizumabe + platina + pemetrexede	Não escamosa	48% <i>versus</i> 19,4%	23 meses <i>versus</i> 11,3 meses HR=0,66
IMPOWER-150 ³	Atezolizumabe + bevacizumabe + carbo-platina + paclitaxel	Não escamosa	63% <i>versus</i> 48%	19,2 meses <i>versus</i> 14,7 meses HR=0,78
KEYNOTE-407 ⁴	Pembrolizumabe + platina + paclitaxel	Escamosa	57,9% <i>versus</i> 38,4%	15,9 <i>versus</i> 11,3 meses HR=0,64
EMPOWER-LUNG 3 ⁵	Cemiplimabe + platina + quimioterapia	Todas	43,3% <i>versus</i> 22,7%	21,9 meses <i>versus</i> 13 meses HR=0,71

MENSAGEM FINAL

O estudo KEYNOTE-189 foi o primeiro a demonstrar o benefício da combinação de quimioterapia baseada em platina com imunoterapia no cenário da doença avançada. O uso de agentes anti-PD1 e anti-P-D-L1 passou a ser obrigatório, independentemente da expressão de PD-L1 na ausência de mutações genéticas ativadoras. A imunoterapia passou a ser, portanto, a principal estratégia de tratamento para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S *et al*; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92.

2. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G *et al*. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1992-8.

3. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F *et al*; Impower150 Study Group. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-301.

4. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D *et al*; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-51.

5. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T *et al*. Cemiplimab plus chemotherapy *versus* chemotherapy alone in non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*. 2022;28(11):2374-80.



CAPÍTULO 16

Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M *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;22(2):198-211.

por **Carolina Kawamura Haddad**

Oncologista clínica; coordenadora de Oncologia Torácica da DASA – Hospital Nove de Julho

por **Gabriela Novaes Brito Silva**

Oncologista clínica da DASA – Hospital Nove de Julho

ABSTRACT

BACKGROUND

First-line nivolumab plus ipilimumab has shown improved overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). We aimed to investigate whether the addition of a limited course (two cycles) of chemotherapy to this combination would further enhance the clinical benefit.

METHODS

This randomised, open-label, phase III trial was done at 103 hospitals in 19 countries. Eligible patients were aged 18 years or older with treatment-naïve, histologically confirmed stage IV or recurrent NSCLC, and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0-1. Patients were randomly assigned (1:1) by an interactive web response system via permuted blocks (block size of four) to nivolumab (360mg intravenously every three weeks) plus ipilimumab (1mg/kg intravenously every six weeks) combined with histology-based, platinum doublet chemotherapy (intravenously every three weeks for two cycles; experimental group), or chemotherapy alone (every three weeks for four cycles; control group). Randomisation was stratified by tumour histology, sex, and PD-L1 expression. The primary end point was overall survival in all randomly assigned patients. Safety was analysed in all treated patients. Results reported here are from a pre-planned interim analysis (when the study met its primary end point) and an exploratory longer-term follow-up analysis. This study is active but no longer recruiting patients.

RESULTS

Between Aug 24, 2017, and Jan 30, 2019, 1,150 patients were enrolled and 719 (62.5%) randomly assigned to nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy (n=361; 50%) or four cycles of chemotherapy alone (n=358; 50%). At the pre-planned interim analysis (median follow-up 9.7 months; IQR: 6.4-12.8), overall survival in all randomly assigned patients was significantly longer in the experimental group than in the control group (median 14.1 months; 95% CI: 13.2-16.2 versus 10.7 months; 9.5-12.4; HR=0.69; 96.71% CI; 0.55-0.87; p=0.00065). With 3.5 months longer median follow-up (median 13.2 months; IQR: 6.4-17), median overall survival was 15.6 months (95% CI: 13.9-20) in the experimental group versus 10.9 months (9.5-12.6) in the control group (HR=0.66; 95% CI; 0.55-0.80). The most common grade 3-4 treatment-related adverse events were neutropenia (in 24/7% patients in the experimental group versus 32/9% in the control group), anaemia (21/6% versus 50/14%), diarrhoea (14/4% versus 2/1%), increased lipase (22/6% versus 3/1%), and asthenia (3/1% versus 8/2%). Serious treatment-related adverse events of any grade occurred in 106 (30%) patients in the experimental group and 62 (18%) in the control group. Seven (2%) deaths in the experimental group (acute kidney failure, diarrhoea, hepatotoxicity, hepatitis, pneumonitis, sepsis with acute renal insufficiency, and thrombocytopenia; one patient each) and six (2%) deaths in the control group (anaemia, febrile neutropenia, pancytopenia, pulmonary sepsis, respiratory failure, and sepsis; one patient each) were treatment related.

INTERPRETATION

Nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy provided a significant improvement in overall survival versus chemotherapy alone and had a favourable risk-benefit profile. These data support this regimen as a new first-line treatment option for patients with advanced NSCLC.

ANÁLISE DO ESTUDO

Apesar do benefício do uso de agentes anti-PD1 e anti-PD-L1, isolados ou combinados à quimioterapia, já ter sido previamente demonstrado no cenário do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) doença avançada, muitos pacientes apresentam resistência primária ou secundária a essas drogas. A tentativa de encontrar novas estratégias que melhorem ainda mais esses resultados continua.

Em condições normais, os *checkpoints* imunológicos funcionam como sinais negativos para regular respostas inflamatórias que se seguem à ativação das células T. O ipilimumabe, um agente anti-CTLA4, promove uma resposta central que ocorre nos linfonodos, bloqueando o CTLA4, proteína que inibe a ativação dos linfócitos T. Já o nivolumabe tem sua ação no microambiente tumoral, impedindo a ligação entre PD1 e PD-L1 e restaurando toda a atividade da célula T. Desse modo, nivolumabe e ipilimumabe têm diferentes mecanismos de ação, mas que são complementares entre si.

O CheckMate 9LA é um estudo de fase III aberto e multicêntrico, que incluiu pacientes com CPNPC avançado, sem tratamento prévio, de histologia escamosa e não escamosa, com ECOG ≤ 1 e EGFR, ALK e ROS1 negativos. Houve estratificação por histologia, PD-L1 ($< 1\%$ versus $\geq 1\%$) e sexo. Foram randomizamos 719 pacientes na proporção 1:1 para receberem: (1) nivolumabe 360mg a cada três semanas, ipilimumabe 1mg/kg a cada seis semanas e quimioterapia dupla à base de platina (de acordo com o subtipo histológico) a cada três semanas por dois ciclos, seguidos de manutenção por até 24 meses com nivolumabe 360mg a cada três semanas e ipilimumabe 1mg/kg a cada seis semanas; ou (2) quimioterapia dupla à base de platina isoladamente a cada três semanas, por até quatro ciclos. O uso de pemetrexede como tratamento de manutenção foi permitido nos pacientes com histologia não escamosa no braço controle. O desfecho primário deste estudo foi a análise da sobrevida global (SG) e os secundários, sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO). Outros desfechos exploratórios incluíram segurança e tolerabilidade¹.

O estudo demonstrou aumento significativo de SG da combinação de quimioterapia e dupla imunoterapia em relação à quimioterapia isolada, com mediana de 15,6 e 10,9 meses, respectivamente (HR=0,66). Em um ano, 63% dos pacientes que receberam a dupla imunoterapia estavam vivos, comparados com 47% no braço controle. Tal dado reforça o benefício clinicamente significativo no cenário de câncer de pulmão, com resultados duradouros¹.

Na análise de subgrupos, tanto pacientes com histologia escamosa como não escamosa tiveram benefício expressivo, assim como aqueles com metástase cerebral. Cerca de 15% dos pacientes incluídos no estudo apresentavam metástase cerebral na linha de base e o HR nesse subgrupo de pacientes foi de 0,38. Em relação ao PD-L1, o benefício de SG foi visto em todos os níveis de expressão, com resultados bem semelhantes entre os subgrupos: HR de 0,62 para PD-L1 < 1%, HR de 0,64 para PD-L1 ≥ 1%, HR de 0,61 para PD-L1 de 1% a 49% e HR de 0,66 para PD-L1 ≥ 50%¹.

O subgrupo de pacientes não fumantes mostrou tendência negativa em relação ao uso da imunoterapia. Apesar da testagem positiva para EGFR, ALK e ROS1 ter sido excluída do estudo, infere-se que pacientes não fumantes têm maior predisposição a outras alterações ativadoras que podem não se beneficiar de tratamentos baseados em imunoterapia, sendo essa a principal hipótese que pode justificar esse resultado¹.

Em relação à TRO, o braço experimental alcançou 38%, comparado com 25% no braço controle. A taxa de progressão de doença no esquema combinado foi de apenas 9%. Esse dado sugere que os dois ciclos de quimioterapia iniciais devem ser relevantes para a separação das curvas de sobrevida desde o início, o que se traduz em controle precoce da doença com a combinação de dupla imunoterapia com quimioterapia¹.

Quanto ao perfil de segurança, houve mais eventos adversos no braço experimental, o que já era esperado ao se comparar um esquema com quatro drogas, em relação à quimioterapia isolada, por conta da adição das toxicidades imunomediadas no braço experimental. Apesar disso, o perfil de segurança foi adequado. Eventos adversos de graus 3 e 4 ocorreram em 47% e 38%, com taxa de descontinuação de 19% e 7%, respectivamente, para o esquema combinado e para o braço de quimioterapia isolada. Os eventos mais comuns em qualquer grau em ambos os braços foram: náusea, anemia, astenia e diarreia. Em contrapartida, os eventos tipicamente associados à quimioterapia, tais como anemia, neutropenia, alopecia, mucosite e neutropenia febril foram menos frequentes no esquema combinado, fato que provavelmente se deve ao menor tempo de exposição à quimioterapia (dois ciclos apenas)¹.

Os pacientes com metástases cerebrais iniciais pré-tratadas também obtiveram benefício semelhante (SG de 19,3 e 6,8 meses, SLP de 9,7 e 4,1 meses e

SLP intracraniana de 11,4 e 4,6 meses, respectivamente). Na análise exploratória em pacientes avaliáveis para mutações, incluindo KRAS e STK11, houve uma tendência de benefício com nivolumabe, ipilimumabe e quimioterapia, quando comparados à quimioterapia isolada, com SG mediana de 16,3 e 13,1 meses, respectivamente².

Na atualização do estudo CheckMate 9LA, publicada em 2024, após seguimento mínimo de 47,9 meses, observou-se manutenção do benefício de SG em favor do esquema de dupla imunoterapia com quimioterapia em relação à quimioterapia isolada, com taxa de SG em quatro anos de 21% e 16%, respectivamente, independentemente da expressão de PD-L1 e do tipo histológico. O perfil de segurança permaneceu adequado, sem novos sinais de alerta³.

Seguindo esse mesmo conceito de utilização de dupla de imunoterapia associada à quimioterapia, o estudo POSEIDON, que utilizou tremelimumabe e durvalumabe combinados à quimioterapia com platina (esquema tradicional de quatro ciclos, com ou sem manutenção, de acordo com histologia), também demonstrou benefício de SG, exceto no subgrupo de histologia escamosa⁴.

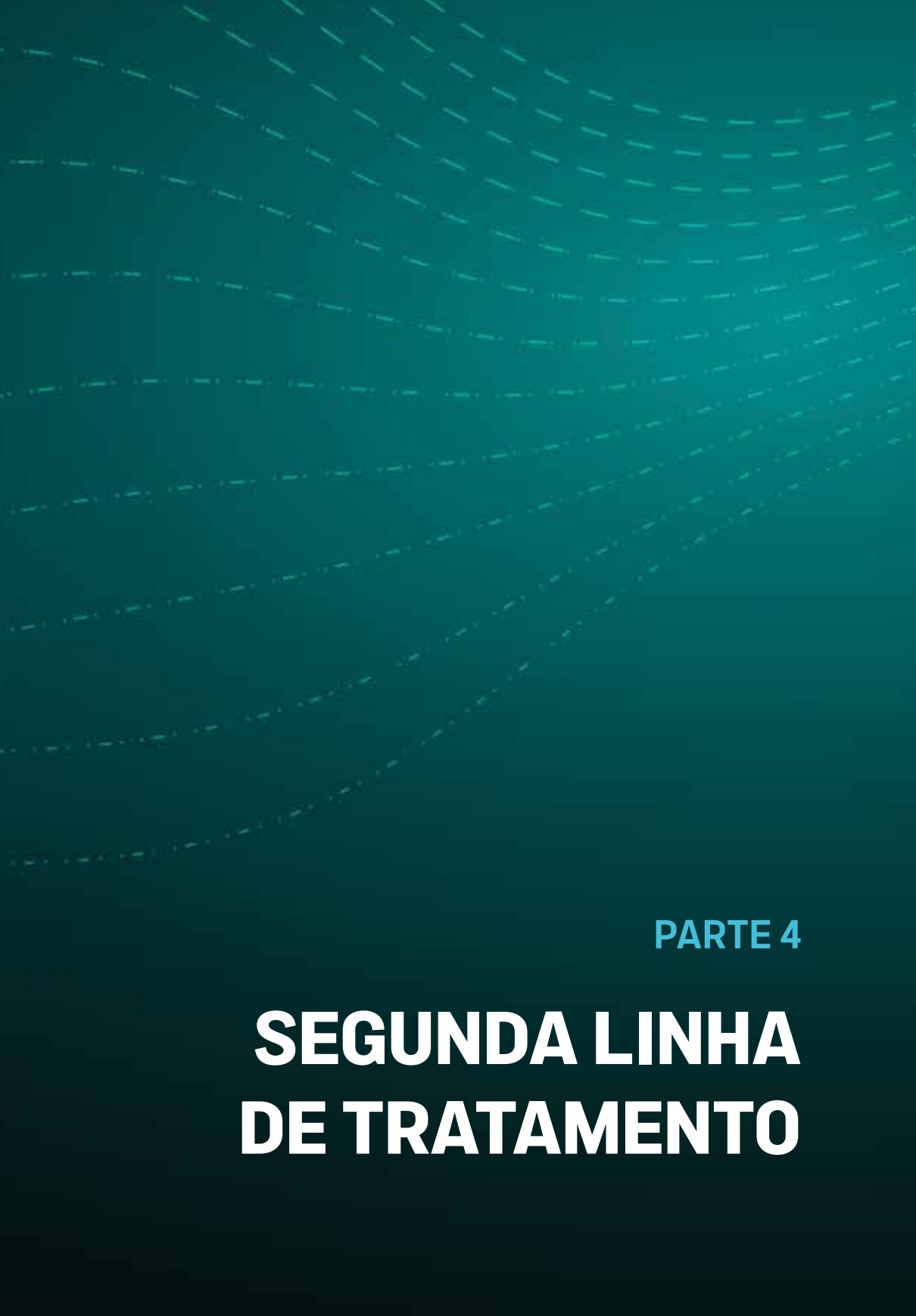
MENSAGEM FINAL

O CheckMate 9LA é um estudo de grande importância na Oncologia Torácica, pois demonstrou que o uso da quimioterapia associada ao bloqueio das vias do PD-1 e CTLA4 muda a história natural da doença, com ganho significativo de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta em relação à quimioterapia isolada. Reforça, portanto, o papel central da imunoterapia nessa população. Além do mais, o perfil de segurança é adequado, com impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M *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;22(2):198-211.
2. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M *et al*. First-Line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy *versus* chemotherapy alone for metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-year clinical update and outcomes in patients with brain metastases or select somatic mutations. *J Thorac Oncol*. 2023;18:204-22.
3. Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M *et al*. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. *J Immunother Cancer*. 2024;12(2):e008189.
4. Johnson ML, Cho BC, Luft A *et al*; POSEIDON investigators. 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;41(6):1213-27.





PARTE 4

SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO

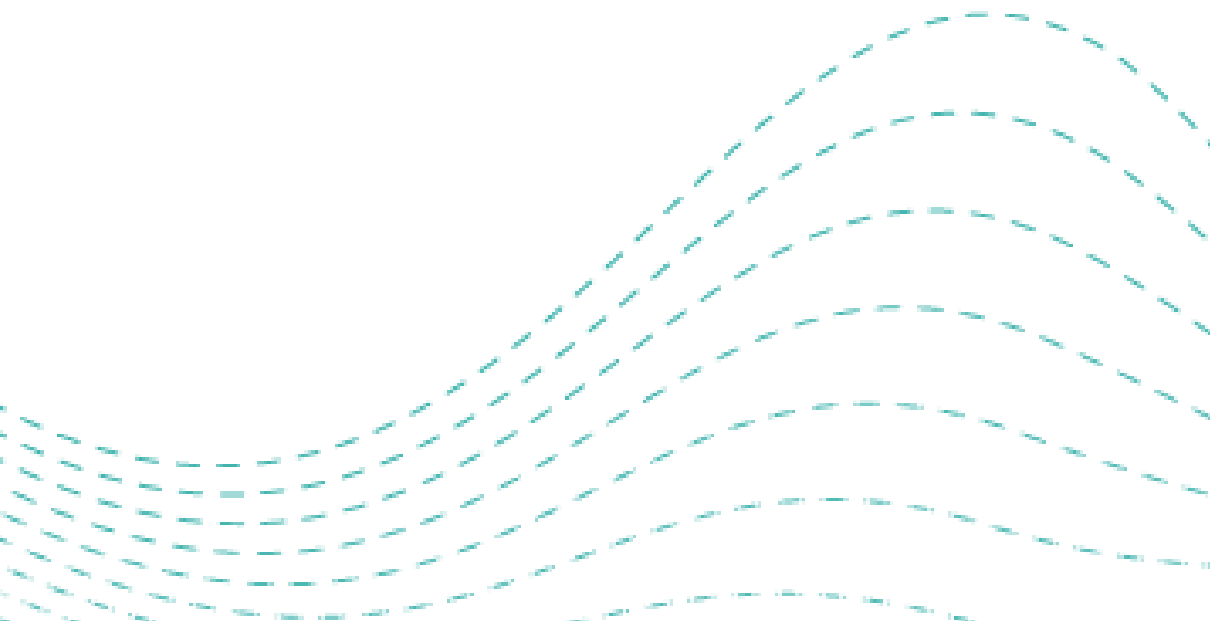


CAPÍTULO 17

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R *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;18(10):2095-103.

por **Fábio Nasser Santos**

Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC); residência em Oncologia Clínica pela Fundação Antônio Prudente – AC Camargo Cancer Center; doutorado em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); oncologista clínico na Oncologia D'Or Fortaleza (Oncocentro e Fujiday); oncologista clínico no Hospital Geral de Fortaleza



ABSTRACT

PURPOSE

To evaluate whether treatment with single-agent docetaxel would result in longer survival than would best supportive care in patients with non-small cell lung cancer who had previously been treated with platinum-based chemotherapy. Secondary end points included assessment of response (docetaxel arm only), toxicity, and quality of life.

PATIENTS AND METHODS

Patients with performance status of 0 to 2 and stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with either measurable or evaluable lesions were eligible for entry onto the study if they had undergone one or more platinum-based chemotherapy regimens and if they had adequate hematology and biochemistry parameters. They were excluded if they had symptomatic brain metastases or if they had previously been treated with paclitaxel. Patients were stratified by performance status and best response to cisplatin chemotherapy and were then randomized to treatment with docetaxel 100mg/m² (49 patients) or 75mg/m² (55 patients) or best supportive care. Patients in both arms were assessed every three weeks.

RESULTS

One hundred four patients (103 of whom were eligible for entry onto the study) were well balanced for prognostic factors. Of 84 patients with measurable lesions, six (7.1%) achieved partial responses (three patients at each dose level). Time to progression was longer for docetaxel patients than for best supportive care patients (10.6 versus 6.7 weeks, respectively; $p < 0.001$), as was median survival (7 versus 4.6 months; log-rank test, $p = 0.047$). The difference was more significant for docetaxel 75mg/m² patients, compared with corresponding best supportive care patients (7.5 versus 4.6 months; log-rank test, $p = 0.010$; 1-year survival, 37% versus 11%; Chi² test, $p = 0.003$). Febrile neutropenia occurred in 11 patients treated with docetaxel 100mg/m², three of whom died, and in one patient treated with docetaxel 75mg/m². Grade 3 or 4 non-hematologic toxicity, with the exception of diarrhea, occurred at a similar rate in both the docetaxel and best supportive care groups.

CONCLUSIONS

Treatment with docetaxel is associated with significant prolongation of survival, and at a dose of 75mg/m², the benefits of docetaxel therapy outweigh the risks.

ANÁLISE DO ESTUDO

Este estudo randomizado de fase III, conduzido entre 1994 e 1998, teve como objetivo avaliar o papel do docetaxel no tratamento de segunda linha do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) após falha a tratamento de primeira linha com combinação de platina. Na época em que o estudo foi

realizado, o tratamento do CPNPC avançado era baseado apenas em quimioterapia. Mutações ativadoras, inibidores de tirosina-quinase ou imunoterapia, utilizados hoje na Oncologia Torácica moderna, ainda eram desconhecidos

Pacientes com ECOG *performance status* 0 a 2 foram randomizados a receber docetaxel 100mg/m² a cada 21 dias ou suporte clínico exclusivo. O objetivo principal do estudo era a avaliação de sobrevida global (SG) entre os braços. Um total de 204 pacientes foi randomizado entre os dois braços, sendo 104 alocados no braço de docetaxel e 100 no braço de suporte clínico exclusivo. Durante a condução do estudo, o comitê de segurança independente recomendou a redução de docetaxel de 100mg/m² para 75mg/m² pelo risco elevado de neutropenia febril e morte na dose de 100mg/m².¹

Os resultados de sobrevida evidenciaram o benefício para o braço tratado com docetaxel, com SG em um ano de 29% *versus* 19% (p=0,047), sendo essa diferença mais importante nos pacientes tratados na dose de 75mg/m² (37% *versus* 19%, p=0,01). A taxa de resposta objetiva (TRO) observada no braço docetaxel foi de 5,8%. Todos os parâmetros de qualidade de vida também favorecem o grupo tratado com docetaxel, com menor deterioração clínica. Observou-se taxa de neutropenia febril e morte de 22,4% e 6,1% no grupo tratado com dose de 100mg/m² e de 1,8% e 0% na dose de 75mg/m², respectivamente. Eventos adversos não hematológicos, exceto diarreia, ocorrem em frequência semelhante entre os braços, evidenciando a ocorrência de eventos relacionados à neoplasia¹.

Esse estudo representa um marco na evolução do tratamento do CPNPC, pois estabelece não apenas ganhos em SG, mas também em qualidade de vida, associados ao tratamento de segunda linha após falha à platina (única opção de tratamento com benefício comprovado até então). Na prática clínica, esses ganhos precisam ser balanceados com os riscos associados à toxicidade. Apesar do surgimento de novas estratégias, o docetaxel ainda permanece como uma das drogas mais utilizadas no cenário de falha à platina, na presença ou na ausência de mutações acionáveis.

MENSAGEM FINAL

Este estudo estabeleceu pela primeira vez um padrão de tratamento para pacientes com CPNPC avançado, após falha a combinações de platina. O docetaxel na dose de 75 mg/m², a despeito dos avanços na Oncologia Torácica nos últimos anos, permanece como braço comparador para muitos outros estudos clínicos.

REFERÊNCIA

1. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R *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;18(10):2095-103.

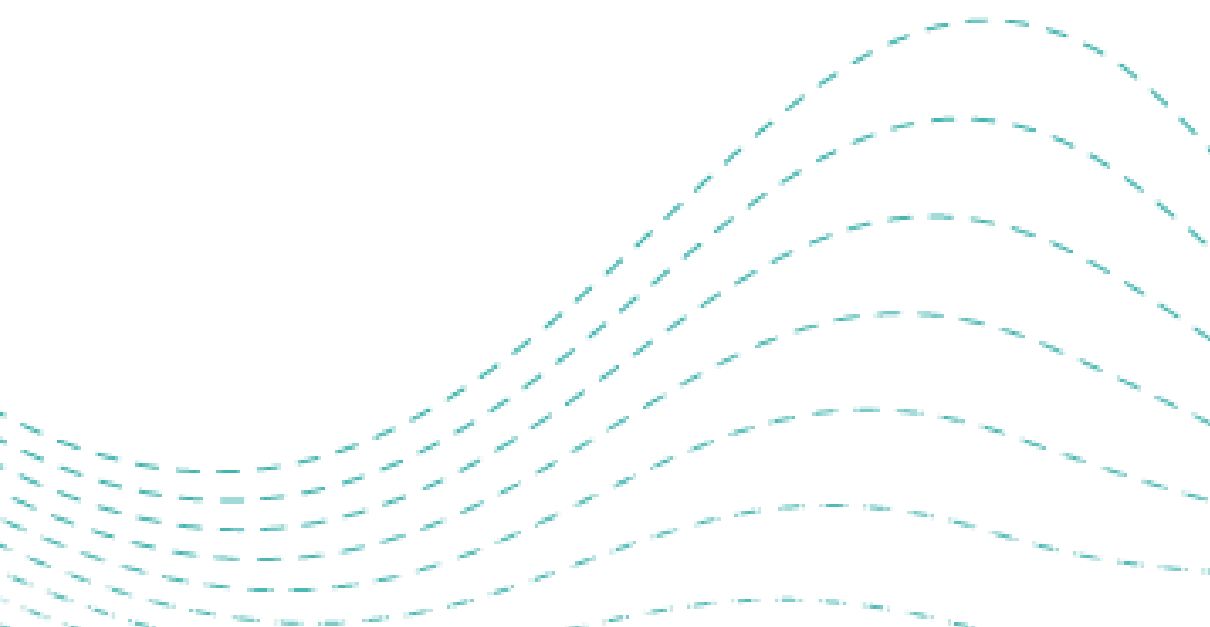


CAPÍTULO 18

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV *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;22(9):1589-97.

por **Cecília Lameirinhas Longo**

Médica oncologista da DASA Oncologia e do Hospital Federal de Ipanema, no Rio de Janeiro



ABSTRACT

PURPOSE

To compare the efficacy and toxicity of pemetrexed versus docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy.

PATIENTS AND METHODS

Eligible patients had a performance status 0 to 2, previous treatment with one prior chemotherapy regimen for advanced NSCLC, and adequate organ function. Patients received pemetrexed 500mg/m² intravenously (IV) day 1 with vitamin B12, folic acid, and dexamethasone or docetaxel 75mg/m² IV day 1 with dexamethasone every 21 days. The primary end point was overall survival.

RESULTS

Five hundred seventy-one patients were randomly assigned. Overall response rates were 9.1% and 8.8% (analysis of variance $p=0.105$) for pemetrexed and docetaxel, respectively. Median progression-free survival was 2.9 months for each arm, and median survival time was 8.3 versus 7.9 months ($p=\text{not significant}$) for pemetrexed and docetaxel, respectively. The 1-year survival rate for each arm was 29.7%. Patients receiving docetaxel were more likely to have grade 3 or 4 neutropenia (40.2% versus 5.3%; $p<0.001$), febrile neutropenia (12.7% versus 1.9%; $p<0.001$), neutropenia with infections (3.3% versus 0%; $p=0.004$), hospitalizations for neutropenic fever (13.4% versus 1.5%; $p<0.001$), hospitalizations due to other drug related adverse events (10.5% versus 6.4%; $p=0.092$), use of granulocyte colony-stimulating factor support (19.2% versus 2.6%; $p<0.001$) and all grade alopecia (37.7% versus 6.4%; $p<0.001$) compared with patients receiving pemetrexed.

CONCLUSIONS

Treatment with pemetrexed resulted in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects compared with docetaxel in the second-line treatment of patients with advanced NSCLC and should be considered a standard treatment option for second-line NSCLC when available.

ANÁLISE DO ESTUDO

Publicado em 2004, este estudo de fase III, de não inferioridade, incluiu pacientes com CPNPC estágio III e IV não passíveis de tratamento com intenção curativa. A população-alvo era de pacientes que haviam recebido apenas uma linha de tratamento anterior no cenário de doença metastática (combinação de platina com paclitaxel, gencitabina, vinorelbina e outras drogas era o padrão). Eram elegíveis pacientes com doença mensurável, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 a 2. Alguns dos principais critérios de exclusão eram uso prévio de pemetrexede ou docetaxel, uso de corticosteroides sem possibilidade de suspensão, neuropatia $\geq$ grau 3, derrame pleural não controlado, metástases cerebrais sintomáticas ou não controladas e perda de peso igual ou superior a 10% nas seis semanas anteriores¹.

Os pacientes foram randomizados para receberem pemetrexede 500mg/m² intravenoso (IV) no dia 1 (D1) ou docetaxel 75mg/m² IV no D1, ambos a cada 21 dias. Com o objetivo de prevenir mielotoxicidade, os pacientes no braço do pemetrexede eram instruídos a tomar ácido fólico 350µg a 1.000µg (ou equivalente) diariamente, além de uma injeção de 1.000µg de vitamina B12 intramuscular a cada nove semanas, ambos iniciados uma a duas semanas antes da primeira dose do pemetrexede¹.

O estudo foi desenhado para demonstrar a não inferioridade do pemetrexede em relação ao docetaxel, tendo como objetivo primário a sobrevida global (SG) em uma análise de intenção de tratamento (ITT). Os objetivos secundários incluíram a taxa de resposta objetiva (TRO), a sobrevida livre de progressão (SLP), o tempo até a progressão da doença (TPD), a duração da resposta (DR), a comparação do perfil de toxicidade e a análise da qualidade de vida¹.

Entre março de 2001 e fevereiro de 2002, 571 pacientes foram randomizados. As características entre os braços (pemetrexede *versus* docetaxel) eram balanceadas: a maioria dos pacientes era do sexo masculino (68,6% *versus* 75,3%), com histologia de adenocarcinoma (54,5% e 49,3%), ECOG PS 0 ou 1 (88,8% *versus* 87,6%), estágio IV (74,9% *versus* 74,7%), respectivamente. O número mediano de ciclos de tratamento foi de quatro ciclos em cada grupo¹.

Não houve diferença significativa em TRO (9,1% *versus* 8,8%; $p=0,226$) nem taxas de doença estável (45,8% *versus* 46,4%) entre os grupos. Também não houve diferença estatisticamente significativa em SLP (2,9 meses em cada braço), em TPD e em tempo até falha no tratamento. Com base em análise de ITT, o tempo mediano de sobrevida para pemetrexede foi de 8,3 meses *versus* 7,9 meses para docetaxel (HR=0,99; IC de 95%; 0,82-1,2; p de não inferioridade

= 0,226), sendo o pemetrexede não inferior ao docetaxel. A taxa de sobrevivência em um ano para cada braço foi de 29,7%¹.

Conforme descrito, o tratamento com pemetrexede demonstrou eficácia clinicamente equivalente ao docetaxel, porém, com um perfil de segurança significativamente melhor. Comparado aos pacientes que receberam pemetrexede, os pacientes que receberam docetaxel foram mais suscetíveis a neutropenia graus 3 e 4 (40,2% *versus* 5,3%; $p=0,001$), neutropenia febril (12,7% *versus* 1,9%; $p=0,001$) e hospitalização por neutropenia febril (13,4% *versus* 1,5%; $p=0,001$), além de uma taxa maior de outras causas de hospitalização relacionadas ao tratamento (10,5% *versus* 6,4%; $p=0,092$), necessidade de tratamento de suporte com uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (19,2% *versus* 2,6%; $p=0,001$) e alopecia de todos os graus (37,7% *versus* 6,4%; $p=0,001$). Um aumento na alanina aminotransferase (ALT) foi a única toxicidade maior no braço do pemetrexede ($p < 0,028$)¹.

O pemetrexede pertence à classe de agentes quimioterápicos “antimetabólitos do folato”. Essa droga age inibindo a replicação e o crescimento celular por meio da inibição de três enzimas envolvidas na síntese de purinas e pirimidinas. O pemetrexede passa por um metabolismo hepático limitado, sendo principalmente eliminado pela urina. Não é recomendado em pacientes com *clearance* de creatinina (ClCr) < 45ml/min. As toxicidades mais comuns e graves relacionadas ao pemetrexede (mielossupressão e mucosite) foram significativamente atenuadas pela suplementação de ácido fólico e vitamina B12¹.

Este estudo fundamentou a primeira indicação do pemetrexede no tratamento do câncer de pulmão. Previamente, o pemetrexede era indicado apenas para o tratamento de mesotelioma em associação à cisplatina. Embora esse estudo tenha sido relevante como mudança da prática clínica, trazendo uma nova opção de tratamento de segunda linha de CPNPC, ele teve uma limitação por não ter sido planejado para uma análise de eficácia estratificada pela histologia (escamosa *versus* não escamosa). Nesse sentido, faz-se imperativo ressaltar a importância do melhor entendimento do papel do pemetrexede no tratamento do CPNPC advindo dos estudos subsequentes, que mostraram a melhor ação e a eficácia da droga nos tumores de histologia não escamosa.

O maior benefício do pemetrexede em CPNPC de histologia não escamosa foi depois confirmado em estudos de primeira linha de tratamento, artigo de revisão e metanálise²⁻⁴. A partir desses dados, o pemetrexede passou a ser indicado apenas para pacientes com histologia não escamosa, sendo posteriormente aprovada a combinação de pemetrexede com uma platina para tratamento de primeira linha do CPNPC de histologia não escamosa.

MENSAGEM FINAL

Este estudo, demonstrando a não inferioridade do pemetrexede em relação ao docetaxel em segunda linha, representou uma mudança crucial na prática clínica da época. A publicação permitiu a primeira indicação do pemetrexede em câncer de pulmão, trazendo uma nova opção que, além de eficaz, impactou de forma muito positiva a qualidade de vida dos pacientes. Esse foi um marco inicial para uma série de mudanças na prática clínica. Estudos subsequentes trouxeram um melhor entendimento do pemetrexede, sua maior ação em CPNPC do subtipo não escamoso e sua aplicabilidade em diversos cenários do tratamento do CPNPC não escamoso.

REFERÊNCIAS

1. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV *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;22(9):1589-97.
2. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51.
3. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F *et al.* The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist.* 2009;14(3):253-63.
4. Treat J, Scagliotti GV, Peng G *et al.* Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first-line doublets in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a combined analysis of three phase 3 trials. *Lung Cancer.* 2012;76(2):222-7.



CAPÍTULO 19

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;384(9944):665-73.

por **Sofia Vidaurre Mendes**

Residência médica em Oncologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); título de especialista em Oncologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); oncologista clínica da Oncologia D'Or Rio de Janeiro e do Núcleo de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Câncer (Inca)

ABSTRACT

BACKGROUND

Ramucirumab is a human IgG1 monoclonal antibody that targets the extracellular domain of VEGFR-2. We aimed to assess efficacy and safety of treatment with docetaxel plus ramucirumab or placebo as second-line treatment for patients with stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after platinum-based therapy.

METHODS

In this multicentre, double-blind, randomised phase III trial (REVEL), we enrolled patients with squamous or non-squamous NSCLC who had progressed during or after a first-line platinum-based chemotherapy regimen. Patients were randomly allocated (1:1) with a centralised, interactive voice-response system (stratified by sex, region, performance status, and previous maintenance therapy – yes versus no) to receive docetaxel 75mg/m² and either ramucirumab (10mg/kg) or placebo on day 1 of a 21 day cycle until disease progression, unacceptable toxicity, withdrawal, or death. The primary end point was overall survival in all patients allocated to treatment. We assessed adverse events according to treatment received.

FINDINGS

Between Dec 3, 2010, and Jan 24, 2013, we screened 1,825 patients, of whom 1,253 patients were randomly allocated to treatment. Median overall survival was 10.5 months (IQR: 5.1-21.2) for 628 patients allocated ramucirumab plus docetaxel and 9.1 months (4.2-18) for 625 patients who received placebo plus docetaxel (HR=0.86; 95% CI: 0.75-0.98; p=0.023). Median progression-free survival was 4.5 months (IQR: 2.3-8.3) for the ramucirumab group compared with 3 months (1.4-6.9) for the control group (0.76, 0.68-0.86; p<0.0001). We noted treatment-emergent adverse events in 613 (98%) of 627 patients in the ramucirumab safety population and 594 (95%) of 618 patients in the control safety population. The most common grade 3 or worse adverse events were neutropenia (306 patients [49%] in the ramucirumab group versus 246/40% in the control group), febrile neutropenia (100/16% versus 62/10%), fatigue (88/14% versus 65/10%), leucopenia (86/14% versus 77/12%), and hypertension (35/6% versus 13/2%). The numbers of deaths from adverse events (31/5% versus 35/6%) and grade 3 or worse pulmonary haemorrhage (8/1% versus 8/1%) did not differ between groups. Toxicities were manageable with appropriate dose reductions and supportive care.

INTERPRETATION

Ramucirumab plus docetaxel improves survival as second-line treatment of patients with stage IV NSCLC.

ANÁLISE DO ESTUDO

Na época da publicação deste estudo, as opções terapêuticas para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) doença avançada, após falha a combinações de platina, eram muito limitadas, baseadas principalmente em esquemas de quimioterapia isolada. Como o pemetrexede já havia se tornado o padrão de tratamento em primeira linha para histologia não escamosa, o docetaxel seguia como única opção com benefício comprovado em estudo de fase III, em comparação a cuidados clínicos exclusivos.

Com o intuito de bloquear a angiogênese, um dos marcos da carcinogênese¹, a adição de um anticorpo monoclonal com atuação específica em VEGFR-2 pareceu ser promissora. Nesse contexto, o estudo REVEL foi desenhado. Trata-se de um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado e duplo-cego, que avaliou a eficácia e a segurança da combinação de docetaxel e ramucirumabe em comparação ao docetaxel isolado, em pacientes com CPNPC avançado, expostos previamente à quimioterapia à base de platina. Englobou pacientes com histologia escamosa e não escamosa e o uso anterior de bevacizumabe era permitido. O estudo randomizou 1.253 pacientes aleatoriamente².

O uso da combinação levou a ganho em sobrevida global (SG – HR=0,86; IC de 95%; 0,75-0,98; $p<0,023$), com SG mediana de 9,5 meses para o braço intervenção *versus* 8,8 meses para o braço controle. Em relação à sobrevida livre de progressão (SLP), também houve benefício do uso da combinação (HR=0,76; IC de 95%; 0,68-0,86; $p<0,0001$), com SLP mediana de 4,5 meses. Tal benefício foi observado na maior parte dos subgrupos avaliados, incluindo ambas as histologias. A taxa de resposta objetiva (TRO) também foi superior no braço da combinação (23% *versus* 14%). Entretanto, tal benefício não foi isento de toxicidade. O uso da combinação levou a maiores taxas de neutropenia, neutropenia febril, sangramento e hipertensão, por exemplo. Nesse braço, 33% dos pacientes apresentaram algum efeito colateral que resultou em redução de dose. A despeito disso, a qualidade de vida em ambos os braços foi semelhante².

Dois pontos devem ser ressaltados. O primeiro é a cronologia do estudo, publicado em momento anterior à adição da imunoterapia no CPNPC. Assim, muitos pacientes não haviam sido expostos ao atual tratamento padrão. O segundo é a ausência de conhecimento sobre a biologia molecular dos pacientes, conhecendo-se apenas o status EGFR de uma minoria. Atualmente, tal avaliação é imperativa e pode levar a mudanças importantes nos tratamentos e desfechos.

O uso de antiangiogênicos em segunda linha de tratamento foi depois avaliado, com resultados positivos, em pelo menos dois outros estudos, com a

droga oral nintedanibe (combinada ao docetaxel) e com o anti-VEGF bevacizumabe (combinado ao paclitaxel), ambos com benefício apenas na histologia não escamosa^{3,4}.

MENSAGEM FINAL

No cenário do CPNPC avançado, o estudo REVEL foi pioneiro em demonstrar benefício em SG com a adição de um antiangiogênico à quimioterapia em segunda linha. A partir dos seus resultados positivos, mesmo que discretos, houve uma mudança no tratamento desse grupo de pacientes. Assim, a combinação de docetaxel e ramucirumabe se tornou à época tratamento padrão para aqueles que haviam progredido a tratamento anterior com combinação de platina.

REFERÊNCIAS

1. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46.
2. 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;384(9944):665-73.
3. Syrios J, Nintos G, Georgoulas V. Nintedanib in combination with docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(8):875-84.
4. Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O *et al.* Weekly paclitaxel plus bevacizumab *versus* docetaxel as second- or third-line treatment in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: results of the IFCT-1103 ULTIMATE study. *Eur J Cancer.* 2020;131:27-36.

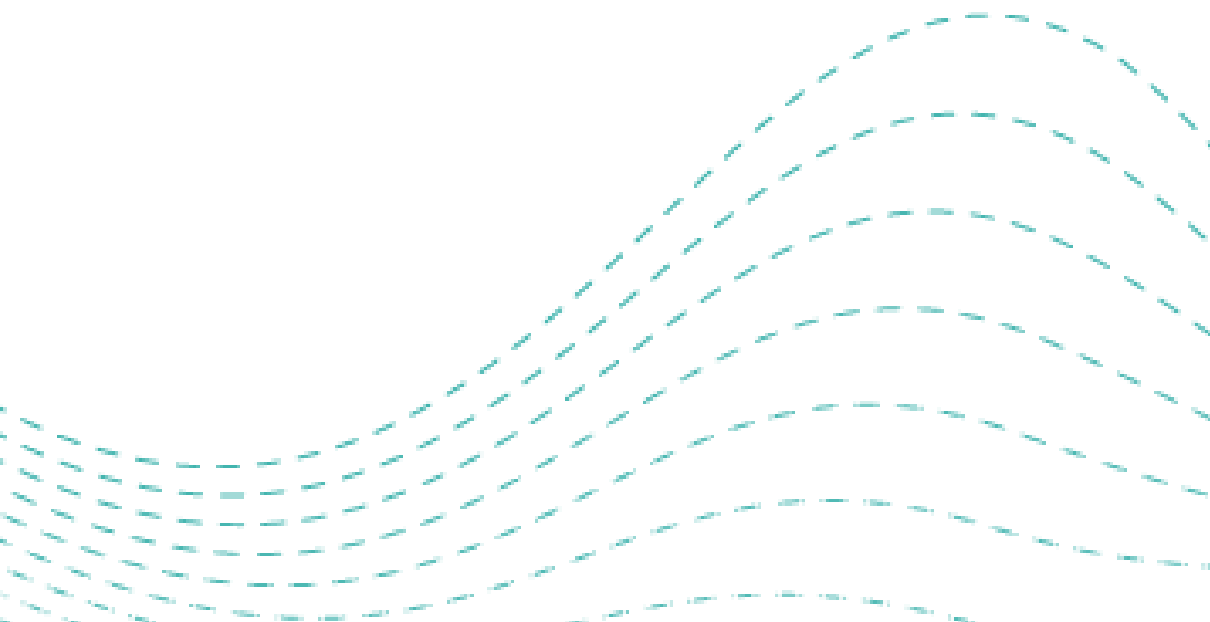


CAPÍTULO 20

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(2):123-35.

por **Flávia Amaral Duarte**

Oncologista clínica do Grupo Oncoclínicas e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto pela UFMG



ABSTRACT

BACKGROUND

Patients with advanced squamous-cell non-small cell lung cancer (NSCLC) who have disease progression during or after first-line chemotherapy have limited treatment options. This randomized, open-label, international, phase III study evaluated the efficacy and safety of nivolumab, a fully human IgG4 programmed death 1 (PD-1) immune-checkpoint-inhibitor antibody, as compared with docetaxel in this patient population.

METHODS

We randomly assigned 272 patients to receive nivolumab, at a dose of 3mg/kg of body weight every two weeks, or docetaxel, at a dose of 75mg/m² of body-surface area every three weeks. The primary end point was overall survival.

RESULTS

The median overall survival was 9.2 months (95% CI; 7.3-13.3) with nivolumab versus 6 months (95% CI; 5.1-7.3) with docetaxel. The risk of death was 41% lower with nivolumab than with docetaxel (HR=0.59; 95% CI; 0.44-0.79; p<0.001). At one year, the overall survival rate was 42% (95% CI; 34%-50%) with nivolumab versus 24% (95% CI; 17%-31%) with docetaxel. The response rate was 20% with nivolumab versus 9% with docetaxel (p=0.008). The median progression-free survival was 3.5 months with nivolumab versus 2.8 months with docetaxel (hazard ratio for death or disease progression, 0.62; 95% CI; 0.47-0.81; p<0.001). The expression of the PD-1 ligand (PD-L1) was neither prognostic nor predictive of benefit. Treatment-related adverse events of grade 3 or 4 were reported in 7% of the patients in the nivolumab group as compared with 55% of those in the docetaxel group.

CONCLUSIONS

Among patients with advanced, previously treated squamous-cell NSCLC, overall survival, response rate, and progression-free survival were significantly better with nivolumab than with docetaxel, regardless of PD-L1 expression level.

ANÁLISE DO ESTUDO

Enquanto inúmeros avanços ocorreram no tratamento do câncer pulmão de células não escamosas ao longo dos anos 2000, em especial associados a descobertas de alvos terapêuticos, o subtipo escamoso pouco caminhou desde a incorporação do docetaxel, em 1999. O estudo CHECKMATE 017 representou um novo horizonte e uma mudança de paradigma para os pacientes com esse diagnóstico.

Neste ensaio clínico, 272 pacientes com diagnóstico de CPNPC de histologia escamosa, que progrediram após uma linha de tratamento baseada em um sal de platina, foram randomizados em dois braços: nivolumabe na dose de 3mg/kg a cada 15 dias e docetaxel na dose de 75mg/m² a cada 21 dias, até progressão ou toxicidade limitante. A idade mediana dos pacientes foi de 63 anos: 76% eram do sexo masculino, 76% apresentavam ECOG 1, 98% eram ex ou atuais tabagistas, sendo as características clínicas similares entre os dois grupos¹.

Ainda durante a análise interina, com tempo mínimo de seguimento de 11 meses, o estudo foi terminado precocemente por atingir seu desfecho primário pré-determinado. O uso de nivolumabe no cenário avaliado levou à redução de 41% do risco relativo de morte quando comparado ao docetaxel, com aumento absoluto de 3,2 meses em sobrevida global (SG – risco relativo: 0,59; IC de 95%; 0,44-0,79; p<0,001)¹.

Demais desfechos secundários analisados também se mostraram positivos. A taxa de resposta encontrada nos pacientes tratados com imunoterapia foi de 20%, comparada a 9% com quimioterapia padrão, enquanto a sobrevida livre de progressão foi de 3,5 meses e 2,8 meses, respectivamente (risco relativo: 0,62; IC de 95%; 0,47-0,81; p<0,001). Análises de subgrupos favoreceram o uso de nivolumabe em todos os subgrupos pré-especificados, com a exceção de pacientes das regiões geográficas consideradas como “restante do mundo” (Argentina, Austrália, Chile, México e Peru) e aqueles com 75 anos de idade ou mais. Em relação à avaliação do PD-L1, o benefício da imunoterapia se deu independentemente de sua expressão¹.

Além dos resultados positivos em desfechos clínicos, o nivolumabe apresentou um melhor perfil de segurança, com uma menor frequência e menor gravidade de eventos adversos relacionados ao tratamento, sejam eles hematológicos ou não hematológicos. Ademais, a imunoterapia proporcionou um impacto positivo em qualidade de vida, com redução dos sintomas referidos pelos pacientes¹.

Em 2021, após mais de cinco anos de seguimento, marco importante no tratamento do câncer, o estudo CHECKMATE 017 mostrou que 12,3% da população tratada com nivolumabe ainda se encontrava viva, com 9,4% sem

sinais de progressão², aventando a possibilidade de cura, mesmo que para uma pequena parcela de pacientes.

Por outro lado, algumas limitações devem ser destacadas. O protocolo inicial do estudo não previa o cruzamento entre os braços de tratamentos. Dessa forma, apenas 11 pacientes tratados com docetaxel receberam imunoterapia após progressão. Outro fator a ser pontuado é a técnica utilizada para avaliação do PD-L1, a qual não corresponde aos anticorpos utilizados na rotina atual, dificultando a avaliação do real papel desse biomarcador na segunda linha de tratamento¹.

Este foi, portanto, o primeiro estudo randomizado de fase III a comprovar o benefício de um anti-PD-1 no tratamento de pacientes com câncer de pulmão de histologia escamosa. O estudo CHECKMATE 057², de desenho semelhante, mas para pacientes com histologia não escamosa, também mostrou resultados positivos. Outros ensaios clínicos que se seguiram a esse corroboraram seus achados, tais como KEYNOTE-010³ e OAK⁴, consolidando a indicação e levando à mudança da prática clínica. Este estudo representou ainda um passo importante para avaliação futura da imunoterapia em linhas mais precoces de tratamento.

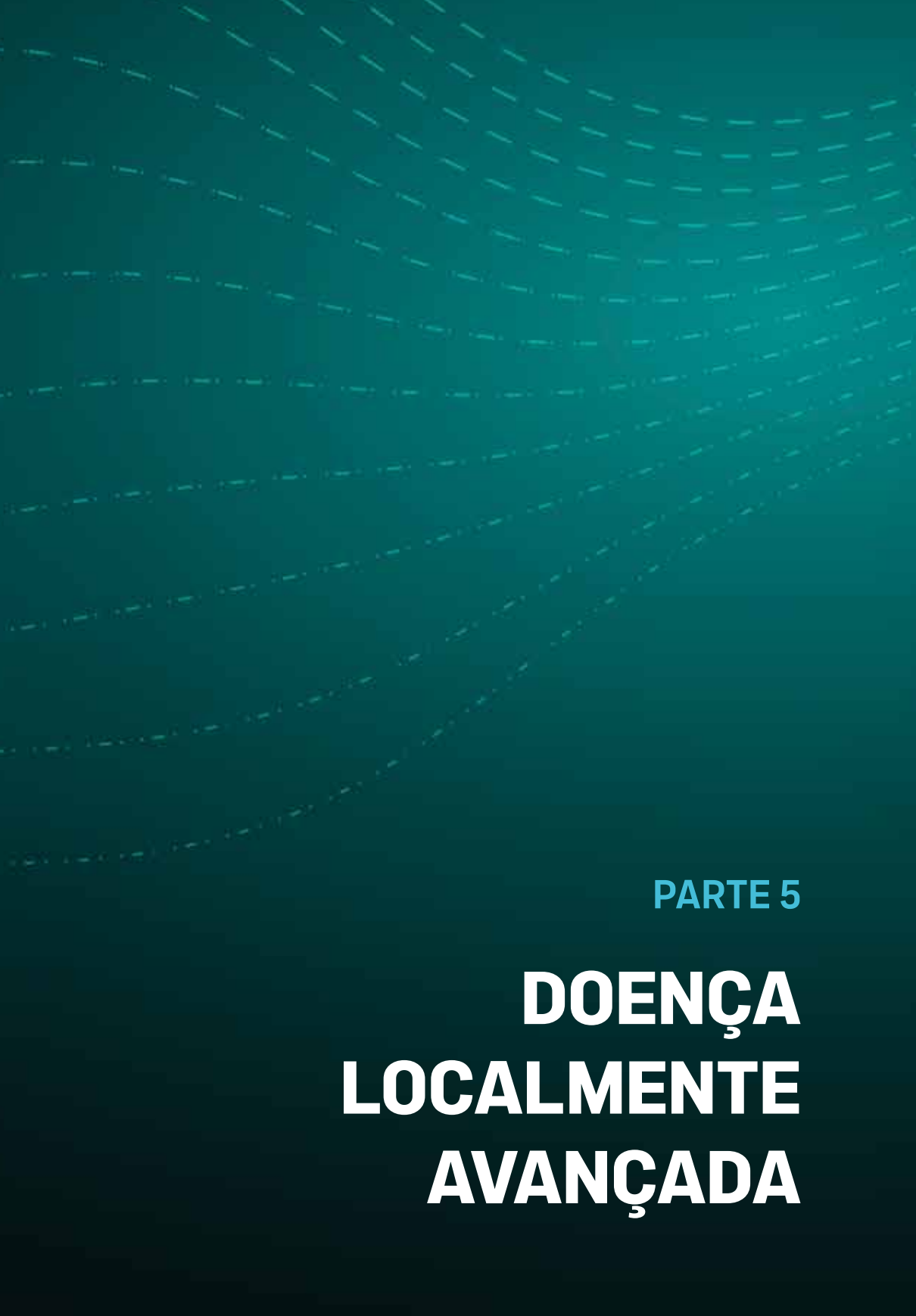
MENSAGEM FINAL

A publicação do estudo CHECKMATE 017 proporcionou a inserção de uma nova modalidade de tratamento: a imunoterapia com agentes anti-PD-1 ou anti-PD-L1 no arsenal terapêutico de pacientes com CPNPC avançado, resultando em aumento do tempo e da qualidade de vida. Ademais, o estudo clínico foi capaz de demonstrar que, para uma pequena parcela de pacientes, deriva benefício prolongado e duradouro.

REFERÊNCIAS

1. 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(2):123-35.
2. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE *et al.* Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab *versus* docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):723-33.
3. 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(10027):1540-50.
4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D *et al*; OAK Study Group. 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;389(10066):255-65.





PARTE 5

DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA

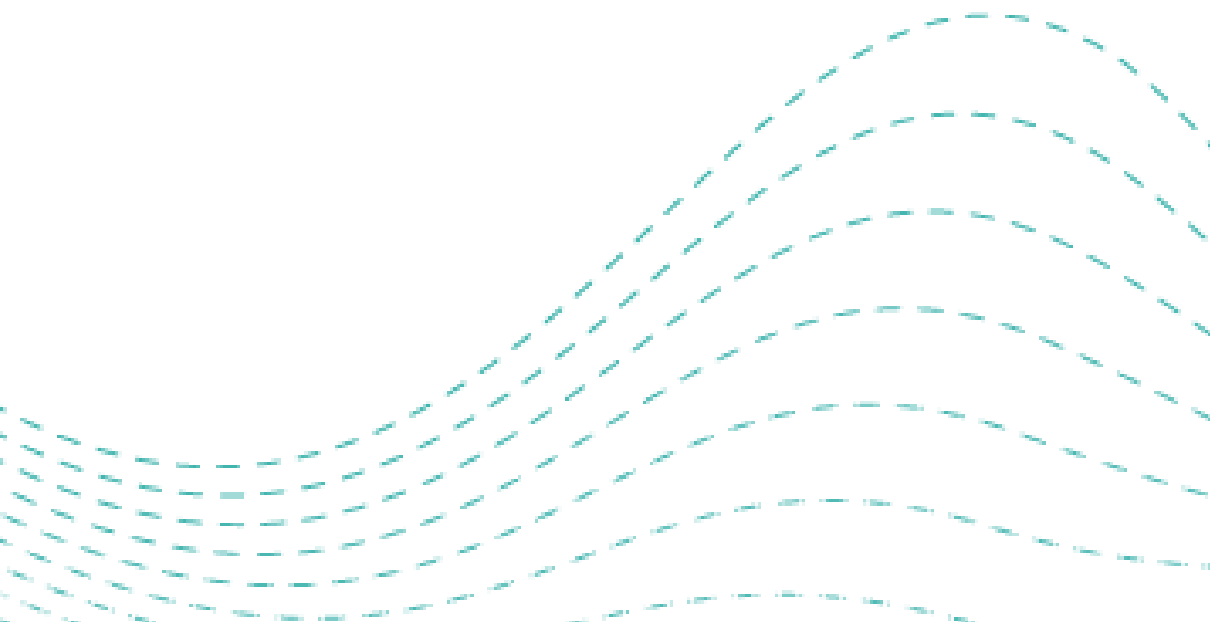


CAPÍTULO 21

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E *et al.* Meta-analysis of concomitant *versus* sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(13):2181-90.

por **Luiz Henrique de Lima Araujo**

Pesquisador do Instituto Nacional de Câncer (Inca), do Ministério da Saúde; diretor regional da DASA Oncologia – Rio de Janeiro; head de Oncologia da DASA Genômica



ABSTRACT

OBJECTIVE

The previous individual patient data meta-analyses of chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) showed that adding sequential or concomitant chemotherapy to radiotherapy improved survival. The NSCLC Collaborative Group performed a meta-analysis of randomized trials directly comparing concomitant versus sequential radiochemotherapy.

METHODS

Systematic searches for trials were undertaken, followed by central collection, checking, and reanalysis of updated individual patient data. Results from trials were combined using the stratified log-rank test to calculate pooled hazard ratios (HRs). The primary outcome was overall survival; secondary outcomes were progression-free survival, cumulative incidences of locoregional and distant progression, and acute toxicity.

RESULTS

Of seven eligible trials, data from six trials were received (1,205 patients, 92% of all randomly assigned patients). Median follow-up was six years. There was a significant benefit of concomitant radiochemotherapy on overall survival (HR=0.84; 95% CI; 0.74-0.95; $p=0.004$), with an absolute benefit of 5.7% (18.1%-23.8%) at three years and 4.5% at five years. For progression-free survival, the HR was 0.90 (95% CI; 0.79-1.01; $p=0.07$). Concomitant treatment decreased locoregional progression (HR=0.77; 95% CI; 0.62-0.95; $p=0.01$); its effect was not different from that of sequential treatment on distant progression (HR=1.04; 95% CI; 0.86-1.25; $p=0.69$). Concomitant radiochemotherapy increased acute esophageal toxicity (grade 3-4) from 4% to 18% with a relative risk of 4.9 (95% CI; 3.1-7.8; $p<0.001$). There was no significant difference regarding acute pulmonary toxicity.

CONCLUSIONS

Concomitant radiochemotherapy, as compared with sequential radiochemotherapy, improved survival of patients with locally advanced NSCLC, primarily because of a better locoregional control, but at the cost of manageable increased acute esophageal toxicity.

ANÁLISE DO ESTUDO

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) representa mais de 80% dos tumores de pulmão. Aproximadamente, 35% dos pacientes se apresentam ao diagnóstico com doença localmente avançada, sem indicação de tratamento cirúrgico. Nesses casos, o tratamento padrão durante a década de 1990 consistia em quimioterapia e radioterapia, realizadas de forma sequencial. Posteriormente, vários estudos começaram a sugerir uma possível superioridade de quimiorradioterapia concomitante. Nesse contexto, Aupérin *et al* realizaram uma metanálise, publicada no *Journal of Clinical Oncology* em 2010, no intuito de comparar essas duas modalidades terapêuticas¹.

Essa metanálise coletou dados individuais de pacientes incluídos em seis estudos randomizados, com seguimento mediano de seis anos, que avaliaram sobrevida global (SG) como desfecho primário e sobrevida livre de progressão (SLP), SLP locorregional, SLP à distância e toxicidade aguda como desfechos secundários. Tal metanálise concluiu que, no que diz respeito à SG, a quimiorradioterapia concomitante se mostrou superior à quimiorradioterapia sequencial, com HR de 0,84 e aumento absoluto de SG de 5,7% em três anos e de 4,5% em cinco anos. Quanto aos desfechos secundários, o tratamento concomitante não resultou em diferenças em relação ao sequencial quanto à ocorrência de progressão à distância, porém promoveu menor recorrência locorregional (HR=0,77) e maior SLP (HR=0,90)¹.

A melhora da sobrevida com o tratamento concomitante foi primariamente atribuída à redução de falhas locorregionais, não havendo diferença significativa nas taxas de falha à distância entre os dois braços. Da mesma forma, observou-se que as características dos pacientes e o tipo de quimioterapia utilizada não mostraram associação significativa com o efeito da radioterapia e da quimioterapia concomitantes¹.

A toxicidade esofágica, avaliada como um dos principais efeitos adversos do tratamento, foi superior no grupo que recebeu tratamento concomitante, com aumento de 4% para 18% nos graus 3 e 4, porém essa toxicidade foi considerada manejável. Não houve diferença quanto à toxicidade pulmonar aguda. Algumas limitações desse trabalho incluem a falta de dados sobre toxicidade pulmonar e esofágica tardia, a heterogeneidade dos estudos e a falta de informações detalhadas sobre certas características dos pacientes ou regimes de tratamento em alguns ensaios¹.

É importante abordar a heterogeneidade entre os ensaios clínicos, padronizando protocolos e medidas de desfecho para aprimorar a comparabilidade dos resultados. Além disso, a inclusão de dados e abordagens de tratamentos mais

recentes em metanálises garante que os resultados reflitam a prática clínica atual e os avanços no tratamento do câncer de pulmão. A exploração de abordagens de tratamento personalizadas, como tratamentos combinados sob medida com base em características individuais do tumor e em perfis de toxicidade pode otimizar os desfechos e minimizar os efeitos adversos.

A integração de imagens funcionais e radioterapia guiada por imagem em estratégias de tratamento aumenta a precisão e a eficácia no direcionamento dos tumores, ao mesmo tempo em que preserva os tecidos saudáveis. Ao abordar essas limitações e incorporar essas estratégias nos esforços de pesquisa, os clínicos e pesquisadores podem continuar avançando no campo do tratamento do câncer de pulmão e, em última análise, melhorar os desfechos para pacientes com CPNPC localmente avançado. Ademais, a introdução da terapia de consolidação trouxe ganhos adicionais para pacientes com doença localmente avançada e irressacável.

No estudo PACIFIC², o tratamento concomitante de quimiorradioterapia foi critério de elegibilidade, sendo demonstrado ganho de sobrevida com a adição de durvalumabe de consolidação – uma imunoterapia anti-PD-L1, após o término da quimiorradioterapia. Já no estudo LAURA³, a administração de osimertinibe após a quimiorradioterapia trouxe aumento de SLP entre pacientes com CPNPC com mutações ativadoras clássicas de EGFR. Nesse estudo, o tratamento sequencial foi aceito como critério de inclusão.

Embora esse estudo tenha sido relevante como mudança de prática clínica, faz-se imperativo ressaltar a importância de considerar os fatores individuais do paciente e o julgamento clínico de cada caso. Quando há um atraso para começar o tratamento concomitante devido à falta de vagas para a radioterapia ou outras questões burocráticas, é crucial ponderar entre iniciar o tratamento de forma sequencial ou aguardar pelo tratamento concomitante. Alguns pontos a serem considerados incluem a avaliação do estado de saúde geral do paciente, o estágio da doença e os sintomas apresentados. Nesse cenário, caso o paciente seja portador de doença agressiva e esteja em boas condições clínicas, pode ser preferível aguardar pelo tratamento concomitante para maximizar os benefícios potenciais da terapia combinada, levando-se em consideração também as características do tumor, como tamanho, localização e agressividade.

Tumores que crescem rapidamente ou apresentam alto risco de progressão podem se beneficiar mais da iniciação oportuna da terapia concomitante. É crucial também avaliar os riscos associados ao atraso do tratamento, como progressão da doença, piora dos sintomas ou diminuição da eficácia, e balanceá-los com os benefícios da terapia concomitante. Durante o período de espera, é importante explorar outras alternativas, como iniciar o tratamento com quimioterapia de indução e realizar a transição para a terapia concomitante quando a radioterapia estiver disponível⁴.

A comunicação aberta com o paciente é fundamental, discutindo os motivos do atraso, as implicações potenciais e as opções de tratamento. Além disso, consultar uma equipe multidisciplinar, incluindo oncologistas, radio-oncologistas e outros especialistas, pode ajudar a determinar o curso de ação mais apropriado com base nas circunstâncias individuais de cada paciente. Em última análise, a decisão de iniciar o tratamento sequencialmente ou aguardar pela terapia concomitante deve ser individualizada e baseada em uma avaliação completa do estado clínico do paciente, das características do tumor, de riscos potenciais e de opções de tratamento disponíveis.

MENSAGEM FINAL

Esta metanálise estabeleceu a quimiorradioterapia como tratamento de escolha para pacientes com CPNPC com doença localmente avançada. Este estudo estabeleceu que a abordagem de radioterapia e quimioterapia concomitantes trouxe melhores taxas de SG em comparação com o tratamento sequencial, assim como menor recorrência locorregional e maior SLP.

AGRADECIMENTOS DO AUTOR DESTE CAPÍTULO A:

Lethicia David Prado

Médica oncologista e fellow de Oncologia Torácica da DASA Oncologia

Ana Verena Silvany Sampaio de Miranda

Médica radio-oncologista de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Câncer (Inca), do Ministério da Saúde; do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj); e da Oncoclínicas

REFERÊNCIAS

1. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E *et al.* Meta-analysis of concomitant *versus* sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2181-90.
2. Antonia SJ, Augusto Villegas A, Daniel D *et al.* Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-29.
3. Pelosci A. Osimertinib after CRT yields PFS benefit in EGFR-mutated NSCLC. Cancer Network; 21 fev 2024. [Internet] Acesso em: 7 set 2024. Disponível em: <www.cancernetwork.com/view/osimertinib-after-crt-yields-pfs-benefit-in-egfr-mutated-nsclc>.
4. Vokes EE, Herndon JE II, Kelley MJ *et al.* Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1698-704.



CAPÍTULO 22

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017;377(20):1919-29.

por **Vladmir Cláudio Cordeiro de Lima**

Oncologista clínico, especializado em tumores torácicos e mamários; oncologista do Departamento de Oncologia Clínica do AC Camargo Cancer Center; pesquisador associado do Laboratório de Imuno-Oncologia do Centro Internacional de Pesquisa (CIPE), do AC Camargo Cancer Center; presidente eleito do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT); vice-presidente do Lung Cancer Steering Committee (LACOG); ex-membro diretor da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); assessor técnico-científico de Medicina de Precisão em Oncologia do Grupo Fleury

ABSTRACT

BACKGROUND

Most patients with locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer (NSCLC) have disease progression despite definitive chemoradiotherapy (chemotherapy plus concurrent radiation therapy). This phase III study compared the anti-programmed death ligand 1 antibody durvalumab as consolidation therapy with placebo in patients with stage III NSCLC who did not have disease progression after two or more cycles of platinum-based chemoradiotherapy.

METHODS

We randomly assigned patients, in a 2:1 ratio, to receive durvalumab (at a dose of 10mg/kg of body weight intravenously) or placebo every two weeks for up to 12 months. The study drug was administered one to 42 days after the patients had received chemoradiotherapy. The coprimary end points were progression-free survival (as assessed by means of blinded independent central review) and overall survival (unplanned for the interim analysis). Secondary end points included 12-month and 18-month progression-free survival rates, the objective response rate, the duration of response, the time to death or distant metastasis, and safety.

RESULTS

Of 713 patients who underwent randomization, 709 received consolidation therapy (473 received durvalumab and 236 received placebo). The median progression-free survival from randomization was 16.8 months (95% CI; 13-18.1) with durvalumab versus 5.6 months (95% CI; 4.6-7.8) with placebo (stratified hazard ratio for disease progression or death, 0.52; 95% CI; 0.42-0.65; $p < 0.001$); the 12-month progression-free survival rate was 55.9% versus 35.3%, and the 18-month progression-free survival rate was 44.2% versus 27%. The response rate was higher with durvalumab than with placebo (28.4% versus 16%; $p < 0.001$), and the median duration of response was longer (72.8% versus 46.8% of the patients had an ongoing response at 18 months). The median time to death or distant metastasis was longer with durvalumab than with placebo (23.2 months versus 14.6 months; $p < 0.001$). Grade 3 or 4 adverse events occurred in 29.9% of the patients who received durvalumab and 26.1% of those who received placebo; the most common adverse event of grade 3 or 4 was pneumonia (4.4% and 3.8%, respectively). A total of 15.4% of patients in the durvalumab group and 9.8% of those in the placebo group discontinued the study drug because of adverse events.

CONCLUSIONS

Progression-free survival was significantly longer with durvalumab than with placebo. The secondary end points also favored durvalumab, and safety was similar between the groups.

ANÁLISE DO ESTUDO

O uso de inibidores de *checkpoint* imune, notadamente dos anticorpos contra PD-1 e PD-L1 (ligante de PD-1), isolado ou em combinação com quimioterapia, resultou em um aumento significativo da taxa de resposta, da sobrevida livre de progressão (SLP) e da sobrevida global (SG) de pacientes portadores de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático sem alterações genômicas acionáveis¹.

Em vista dos bons resultados na doença avançada, tal estratégia migrou para o tratamento de tumores localmente avançados, que, apesar de serem potencialmente curáveis com quimiorradioterapia concomitante, apresentam altas taxas de falha locorregional e sistêmica, com uma sobrevida em cinco anos variando entre 13% e 25%^{2,3}.

O estudo PACIFIC foi um estudo de fase III que incluiu pacientes portadores de CPNPC estágio III (7ª edição da AJCC) irressecável, independentemente da histologia, tratados com quimioterapia baseada em platina concomitante à radioterapia e que não apresentaram progressão ao término da radioterapia. Tais pacientes poderiam ter recebido quimioterapia de indução, mas não podiam receber quimioterapia de consolidação. Não houve testagem sistemática de mutação em *EGFR* ou rearranjo de *ALK*, nem seleção pela expressão de PD-L1 (36,7% da amostra tinha PD-L1 desconhecido)³.

Tais pacientes foram randomizados para receberem terapia de consolidação com durvalumabe (um anticorpo monoclonal anti-PD-L1) ou placebo, administrados de maneira intravenosa a cada duas semanas por um período máximo de 12 meses. O estudo incluiu 713 pacientes de maio de 2014 a abril de 2016, dos quais 709 (três não receberam durvalumabe e um não recebeu placebo) foram de fato tratados de acordo com o protocolo. A taxa de retirada de consentimento ou não aderência ao protocolo foi semelhante nos dois braços. As características demográficas e clínicas foram bem balanceadas nos dois braços, com uma população composta principalmente de homens (70,1%), fumantes ou ex-tabagistas (91%) e com idade mediana de 64 anos. Cerca da metade dos pacientes (45,7%) tinha tumores de histologia escamosa e cerca de um quarto dos pacientes em cada braço recebeu quimioterapia de indução³.

Na publicação de 2017, após uma análise interina para SLP, o estudo demonstrou progressão da SLP (mediana de 16,8 meses *versus* 5,6 meses; HR=0,52; IC de 95%; 0,42-0,65; $p<0,001$), favorecendo o grupo tratado com durvalumabe. Tal benefício foi observado em todos os subgrupos avaliados. A taxa de SLP em 12 meses (55,9% *versus* 35,3%) e em 18 meses (44,2% *versus* 27%) também foram maiores entre os pacientes tratados com durvalumabe³.

O estudo também demonstrou aumento da taxa de resposta objetiva (TRO – 28,4% *versus* 16%; $p < 0,001$), aumento da duração de resposta (não alcançada *versus* 13,8 meses; HR=0,43; IC de 95%; 0,22-0,84) e aumento do tempo para metástase à distância ou morte (23,2 meses *versus* 14,6 meses; HR=0,52; IC de 95%; 0,39-0,68; $p < 0,001$)³.

Efeitos adversos de graus 3 e 4 foram observados em 29,9% dos pacientes que receberam durvalumabe e em 26,1% dos pacientes que receberam placebo. Pneumonia (4,4% *versus* 3,8%) e pneumonite (3,4% *versus* 2,6%) foram os efeitos adversos de graus 3 e 4 mais comuns. Efeitos adversos imunomediados de qualquer grau foram mais comuns no grupo tratado com durvalumabe (24,2% *versus* 8,1%), conforme o esperado³.

Na atualização de 2018, foi apresentada a análise de SG, sendo observada uma redução do risco relativo de morte de 32% favorecendo o grupo tratado com durvalumabe (HR=0,68; IC de 99,73%; 0,43-0,997; $p = 0,0025$)⁴. Tal benefício se manteve ao longo do tempo. Após um seguimento mediano de 60,1 meses, a SG em cinco anos foi de 42,9% *versus* 33,4% e a SLP em cinco anos, de 33,4% *versus* 19%, ambas favorecendo o grupo tratado com durvalumabe. Entretanto, uma análise *post hoc* não demonstrou aumento de sobrevida em pacientes cujos tumores não expressam PD-L1 e naqueles com mutação ativadora do gene *EGFR*^{5,6}.

O estudo PACIFIC testou a hipótese de que a aplicação de quimiorradioterapia concomitante no tratamento do CPNPC localmente avançado irressuscável modificaria o microambiente tumoral, suprimindo populações de células imunes com atividade imunossupressora. Também promoveria morte celular, com liberação de maior quantidade de antígenos tumorais, e promoveria sinais de dano celular que favoreceriam a ativação de células apresentadoras de antígenos. Isso, em combinação com um inibidor de *checkpoint* imune direcionado contra o PD-L1, promoveria uma melhora da resposta imune adaptativa, resultando em um melhor controle da doença micrometastática, reduzindo o risco de recorrência sistêmica e aumentando a taxa de cura e a SG³.

De fato, o estudo demonstrou uma significativa redução do desenvolvimento de doença sistêmica, com aumento da SLP e da SG dos pacientes que receberam consolidação com durvalumabe, sem aumento significativo da toxicidade, incluindo toxicidade pulmonar imunomediada grave³. Esse ponto era algo que preocupava os clínicos, dado o uso de inibidores de *checkpoint* imune após a radioterapia.

MENSAGEM FINAL

Até a publicação do estudo PACIFIC em 2017, a quimiorradioterapia concomitante havia se consolidado como a melhor estratégia de tratamento do CPNPC localmente avançado e irressecável, como demonstrado na metanálise de Aupérin *et al*². No entanto, a taxa de controle em longo prazo ainda permanecia bastante baixa, com menos de três quartos dos pacientes vivos em cinco anos, a despeito de várias estratégias de intensificação (cirurgia, aumento de dose de radioterapia e quimioterapia de indução) ou de consolidação (quimioterapia de consolidação, gefitinibe, talidomida e cetuximabe) terem sido testadas⁷.

Após anos, a consolidação com durvalumabe resultou em uma melhora significativa das taxas de controle de doença e de sobrevida em longo prazo, quase triplicando o percentual de pacientes vivos em cinco anos quando comparado com o tratamento padrão até então (quimiorradioterapia concomitante), estabelecendo assim um novo paradigma de tratamento para o CPNPC estágio III irressecável.

REFERÊNCIAS

1. Dafni U, Tsourti Z, Vervita K *et al*. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer*. 2019;134:127-40.
2. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E *et al*. Meta-analysis of concomitant *versus* sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181-90.
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D *et al*. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-29.
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D *et al*. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-50.
5. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE *et al*. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1301-11.
6. Paz-Ares L, Spira A, Raben D *et al*. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Ann Oncol*. 2020;31(6):798-806.
7. Tam K, Daly M, Kelly K. Treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(1):45-57.





PARTE 6

DOENÇA EM ESTÁGIO INICIAL

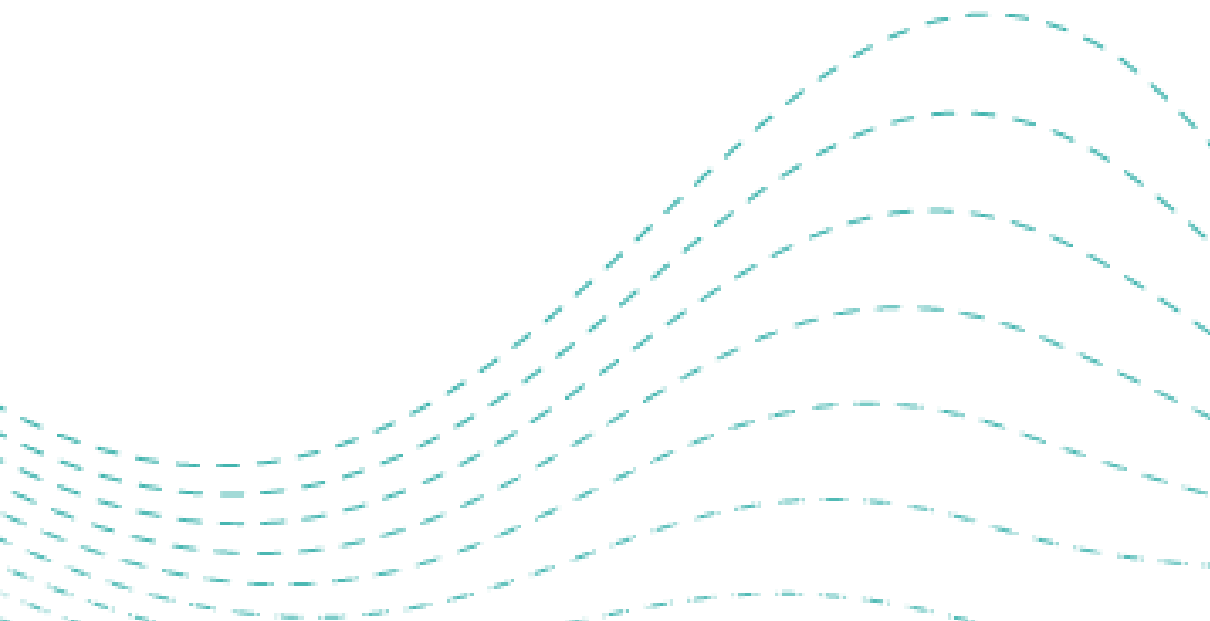


CAPÍTULO 23

Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV *et al*; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008;26(21):3552-9.

por **Tatiane Montella**

Oncologista torácica do Grupo Oncoclínicas e da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj); coordenadora de Oncologia Clínica da Casa de Saúde São José, do Rio de Janeiro; colíder de Tumores Torácicos do Grupo Oncoclínicas



ABSTRACT

PURPOSE

Several recent trials have shown a significant overall survival (OS) benefit from postoperative cisplatin-based chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The aim of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation was to identify treatment options associated with a higher benefit or groups of patients who particularly benefit from postoperative chemotherapy.

PATIENTS AND METHODS

Individual patient data were collected and pooled from the five largest trials (4,584 patients) of cisplatin-based chemotherapy in completely resected patients that were conducted after the 1995 NSCLC meta-analysis. The interactions between patient subgroups or treatment types and chemotherapy effect on OS were analyzed using hazard ratios (HRs) and log-rank tests stratified by trial.

RESULTS

With a median follow-up time of 5.2 years, the overall HR of death was 0.89 (95% CI; 0.82-0.96; $p=0.005$), corresponding to a 5-year absolute benefit of 5.4% from chemotherapy. There was no heterogeneity of chemotherapy effect among trials. The benefit varied with stage (test for trend, $p=0.04$; HR for stage IA = 1.40; 95% CI; 0.95-2.06; HR for stage IB = 0.93; 95% CI; 0.78-1.10; HR for stage II = 0.83; 95% CI; 0.73-0.95; and HR for stage III = 0.83; 95% CI; 0.72-0.94). The effect of chemotherapy did not vary significantly (test for interaction, $p=0.11$) with the associated drugs, including vinorelbine (HR=0.80; 95% CI; 0.70-0.91), etoposide or vinca alkaloid (HR=0.92; 95% CI; 0.80-1.07), or other (HR=0.97; 95% CI; 0.84-1.13). Chemotherapy effect was higher in patients with better performance status. There was no interaction between chemotherapy effect and sex, age, histology, type of surgery, planned radiotherapy, or planned total dose of cisplatin.

CONCLUSIONS

Postoperative cisplatin-based chemotherapy significantly improves survival in patients with NSCLC.

ANÁLISE DO ESTUDO

A cirurgia foi por muito tempo o único tratamento recomendado para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) em estágio inicial. Entretanto, as altas taxas de recorrência à distância após a ressecção isolada motivaram estudos com quimioterapia no cenário pós-operatório. Após uma metanálise em 1995 sugerir que a quimioterapia adjuvante à base de cisplatina poderia trazer benefício em sobrevida global (SG)¹, inúmeros estudos randomizados realizados no final da década de 1990 avaliaram o papel da quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina comparada à cirurgia isolada.

A primeira grande evidência de benefício com o uso de quimioterapia adjuvante no CPNPC veio do International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT), estudo randomizado que demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG com quimioterapia adjuvante à base de cisplatina em CPNPC em estágios I a III ressecados, com um benefício absoluto de sobrevida de 4,1% em cinco anos². O estudo JBR10 randomizou 482 pacientes com CPNPC ressecado estágio IB ou II para quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbina ou controle e demonstrou uma melhora de 15% na sobrevida em cinco anos³. Por fim, o estudo ANITA também mostrou um benefício de 6% em cinco anos com cisplatina e vinorelbina adjuvantes entre os estágios IB e III⁴.

Nesse contexto, a metanálise LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) analisou os principais estudos de quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina com o objetivo de identificar opções de tratamento associadas a maior benefício ou grupos específicos de pacientes com maior benefício com tratamento adjuvante⁵.

Para esta análise, foram incluídos estudos randomizados com mais de 300 pacientes com CPNPC ressecado, comparando quimioterapia baseada em cisplatina no pós-operatório com cirurgia isolada ou quimioterapia à base de cisplatina + radioterapia pós-operatória (sequencial) comparada com radioterapia isolada. Apenas estudos conduzidos após a metanálise de 1995 foram incluídos. Estudos que avaliassem quimioterapia pré-operatória, quimioterapia com outros esquemas que não à base de cisplatina, ou quimiorradioterapia concomitante foram excluídos⁵.

O objetivo primário desta metanálise foi SG. Os objetivos secundários foram sobrevida livre de doença (SLD), mortes relacionadas ou não a câncer de pulmão, adesão ao tratamento e toxicidade. As interações entre subgrupos de pacientes ou tipos de tratamento e o efeito da quimioterapia na SG foram analisadas usando taxas de risco (HR) e testes *log-rank* estratificados por estudo. Cinco estudos, com um total de 4.584 pacientes, foram incluídos. A mediana

de seguimento foi de 5,2 anos (variação por estudo de 4,7 a 5,9 anos). A radioterapia pós-operatória foi realizada após a quimioterapia em 31% dos pacientes (4% de pacientes com pN0, 39% com pN1 e 74% em pacientes com pN2)⁵.

O estudo LACE evidenciou um ganho estatisticamente significativo de SG para o tratamento com quimioterapia adjuvante (HR=0,89; IC de 95%; 0,82-0,96; p=0,005), com uma redução de risco de morte de 11% e benefício absoluto de 3,9% e 5,4% em três e cinco anos, respectivamente. A heterogeneidade entre os estudos não foi significativa. O efeito na SLD também favoreceu a quimioterapia adjuvante, com benefício absoluto de 5,8% em três e cinco anos (HR=0,84; IC de 95%; 0,78-0,91; p< 0,001)⁵.

Em relação à adesão ao tratamento, 59% dos pacientes receberam pelo menos 240mg/m² de cisplatina. Entretanto, 9% dos pacientes no braço de quimioterapia não receberam nenhum tipo de tratamento, 43% deles por recusa do paciente. De acordo com o regime de quimioterapia, três ou quatro ciclos de tratamento foram planejados. As principais causas para não completar o regime planejado foram: recusa (35%), toxicidade (34%) e morte ou progressão (9%). O tempo médio de início de quimioterapia após a cirurgia foi de 39 dias (superior a 60 dias em 7% dos pacientes)⁵.

Dos estudos incluídos, quatro avaliaram toxicidade graus 3 e 4 e o estudo IALT foi o único que reportou apenas toxicidade grau 4. Toxicidade graus 3 e 4 esteve presente em 66% dos pacientes de quatro estudos e toxicidade grau 4 foi reportada em 32% de todos os pacientes incluídos nesta metanálise. A toxicidade mais comum foi neutropenia (9% de grau 3 e 28% de grau 4). A taxa de toxicidade foi muito variável entre os estudos, provavelmente não só pela diferença entre os regimes, mas também pela diferença na metodologia de coleta. Foram reportados 19 óbitos relacionados à quimioterapia (0,9%)⁵.

Das 2.390 mortes, 342 não foram consideradas relacionadas ao CPNPC. A redução das mortes por câncer de pulmão foi observada com benefício absoluto de 6,9% em cinco anos a favor da quimioterapia (HR=0,83; IC de 95%; 0,76-0,90; p=0,001). O benefício do tratamento com quimioterapia adjuvante variou com o estágio da doença (p=0,04), sendo o HR de 1,4 para o estágio IA, de 0,93 para o estágio IB e de 0,83 tanto para o estágio II quanto para o III⁵.

Não houve variação de benefício estatisticamente significativa entre os esquemas de combinação de cisplatina (p=0,11): vinorelbina (HR=0,8), etoposídeo ou alcaloide da vInca (HR=0,92) e os demais (HR=0,97). O efeito da quimioterapia foi maior em pacientes com melhor performance clínica e nenhuma influência de outras variáveis (como sexo, idade, histologia, tipo de cirurgia, radioterapia planejada ou dose total planejada de cisplatina) foi encontrada⁵.

Os resultados da metanálise LACE confirmaram o efeito da quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina na SG (5,4% de benefício absoluto em cinco

anos) e na SLD (5,8% de benefício em cinco anos). Como observado, o resultado variou entre os estágios da doença, com tendência a benefício maior nos subgrupos II e III e sem benefício para o estágio IA. Em conjunto, esses achados estabeleceram o papel da quimioterapia adjuvante como padrão de tratamento no CPNPC em estágios II e III e em alguns pacientes com estágio IB selecionados (alto risco)⁵.

Se de um lado a incorporação de novos agentes quimioterápicos, diferentes doses ou esquemas não conseguiu melhorar o benefício real, porém modesto de sobrevida de 4% a 5% da quimioterapia adjuvante, de outro, novas estratégias que mudaram o paradigma de tratamento da doença metastática, como terapia-alvo e imunoterapia, passaram a ter protagonismo também na doença inicial.

Inúmeros são os estudos recentes com imunoterapia e drogas-alvo no contexto da doença inicial com resultados positivos em SLD e alguns em SG, mudando a prática clínica, dividindo o protagonismo que antes era único da quimioterapia e confirmando que a personalização do tratamento do CPNPC é essencial em todos os cenários da doença.

Apesar dos últimos avanços, alguns desafios permanecem na doença inicial, como definir quem é o paciente de alto risco para recorrência, duração e momento ideal para tratamento (pré e pós-operatório), entre outros. Nesse novo contexto, novos estudos com desenhos adequados também são fundamentais para que possamos redefinir a relevância da quimioterapia em cada perfil molecular e em cada cenário da doença inicial.

MENSAGEM FINAL

No início do século XXI, inúmeros estudos randomizados confirmaram o benefício da quimioterapia baseada em cisplatina no cenário adjuvante. Combinando resultados e excluindo a heterogeneidade dos ensaios, a metanálise LACE solidificou o papel do tratamento sistêmico adjuvante e marcou uma nova era no tratamento do CPNPC inicial. Com um acompanhamento mediano de 5,2 anos e um benefício absoluto em SG de cinco anos de 5,4% a favor da quimioterapia, esta metanálise instituiu, à época, a quimioterapia adjuvante com cisplatina como tratamento padrão em pacientes de estágio II e III submetidos à ressecção.

A mudança de paradigma, a necessidade de tratamento sistêmico no cenário perioperatório do paciente com CPNPC e o benefício real, porém modesto da quimioterapia adjuvante incentivaram estudos com

outras estratégias terapêuticas. Novos ensaios com imunoterapia e drogas-alvo no contexto de doença inicial apresentam resultados positivos e mudaram a prática clínica recente, tornando a escolha terapêutica da doença inicial mais complexa e personalizada. Nesse novo contexto, estudos com desenhos adequados são fundamentais para que possamos redefinir a relevância da quimioterapia em cada perfil molecular.

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. *BMJ*. 1995;311(7010):899-909.
2. Arriagada R, Bergman B, Dunant A *et al*; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-60.
3. Winton T, Livingston R, Johnson D *et al*; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589-97.
4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M *et al*. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin *versus* observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):719-27.
5. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV *et al*; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-9.

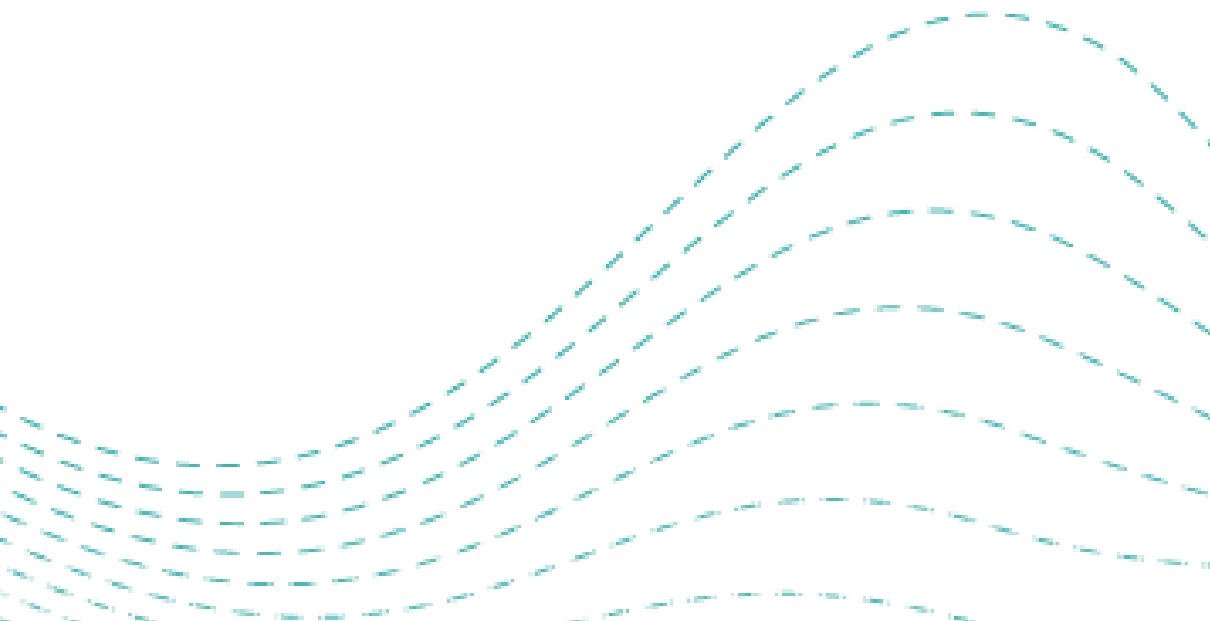


CAPÍTULO 24

Aberle DR, Adams AM, Berg CD *et al*; National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409.

por **Tércia Reis**

Médica oncologista clínica do grupo Rede D'Or Bahia; membro da Diretoria do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)



ABSTRACT

BACKGROUND

The aggressive and heterogeneous nature of lung cancer has thwarted efforts to reduce mortality from this cancer through the use of screening. The advent of low-dose helical computed tomography (CT) altered the landscape of lung-cancer screening, with studies indicating that low-dose CT detects many tumors at early stages. The National Lung Screening Trial (NLST) was conducted to determine whether screening with low-dose CT could reduce mortality from lung cancer.

METHODS

From August, 2002 through April, 2004, we enrolled 53,454 persons at high risk for lung cancer at 33 US medical centers. Participants were randomly assigned to undergo three annual screenings with either low-dose CT (26,722 participants) or single-view posteroanterior chest radiography (26,732). Data were collected on cases of lung cancer and deaths from lung cancer that occurred through December 31, 2009.

RESULTS

The rate of adherence to screening was more than 90%. The rate of positive screening tests was 24.2% with low-dose CT and 6.9% with radiography over all three rounds. A total of 96.4% of the positive screening results in the low-dose CT group and 94.5% in the radiography group were false positive results. The incidence of lung cancer was 645 cases per 100,000 person-years (1,060 cancers) in the low-dose CT group, as compared with 572 cases per 100,000 person-years (941 cancers) in the radiography group (rate ratio, 1.13; 95% CI; 1.03-1.23). There were 247 deaths from lung cancer per 100,000 person-years in the low-dose CT group and 309 deaths per 100,000 person-years in the radiography group, representing a relative reduction in mortality from lung cancer with low-dose CT screening of 20% (95% CI; 6.8-26.7; $p=0.004$). The rate of death from any cause was reduced in the low-dose CT group, as compared with the radiography group, by 6.7% (95% CI; 1.2-13.6; $p=0.002$).

CONCLUSIONS

Screening with the use of low-dose CT reduces mortality from lung cancer.

ANÁLISE DO ESTUDO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no mundo e o diagnóstico tardio é um grande obstáculo para que se consigam melhores desfechos, apesar de toda a evolução do tratamento da doença metastática nas últimas décadas¹. A viabilidade do rastreamento do câncer de pulmão foi avaliada porque o câncer localizado pode ser tratado com intuito curativo e porque a taxa de mortalidade em outros tumores sólidos (como, por exemplo, de colo do útero e de cólon) parece diminuir com a triagem, a detecção precoce e o tratamento imediato². O diagnóstico precoce aliado ao tratamento direcionado são imprescindíveis para atingirmos maiores taxas de cura dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão.

A utilidade da tomografia computadorizada (TC) para o rastreamento do câncer de pulmão foi tema de bastante controvérsia até a publicação dos resultados do National Lung Screening Trial (NLST). Antes do NLST, vários estudos de coorte sugeriram benefícios significativos para a triagem de câncer de pulmão em fumantes, mas esses estudos foram persistentemente questionados devido a vários vieses, como tempo de execução, de duração e de sobrediagnóstico, inerentes a estudos não randomizados³.

Em 2011, o NLST, em um estudo randomizado de fase III, avaliou os riscos e os benefícios de tomografias computadorizadas de baixa dose em comparação com radiografias de tórax para detecção de câncer de pulmão em mais de 53 mil indivíduos com histórico de tabagismo, incluindo aqueles tabagistas ativos ou que tinham deixado de fumar⁴. O NLST mostrou que o rastreamento de indivíduos com fatores de alto risco usando tomografia computadorizada de baixa dose diminuiu a taxa de mortalidade por câncer de pulmão em 20%⁵.

Os participantes elegíveis tinham entre 55 e 74 anos de idade no momento da randomização, tinham histórico de tabagismo de pelo menos 30 anos-maço e, se fossem ex-fumantes, deveriam ter parado de fumar há menos de 15 anos. Os indivíduos foram inscritos no período de agosto de 2002 a abril de 2004. A triagem ocorreu de agosto de 2002 a setembro de 2007. Foram excluídas pessoas que já haviam recebido diagnóstico de câncer de pulmão, haviam sido submetidas à TC de tórax nos 18 meses anteriores antes da inscrição ou tiveram hemoptise ou perda de peso inexplicável de mais de 6,8kg no ano anterior. Foram inscritas 53.454 pessoas, sendo que 26.722 foram designadas aleatoriamente para rastreamento com TC de baixa dose e 26.732 para rastreamento com radiografia de tórax^{4,5}.

Os participantes foram convidados a realizar três triagens (T0, T1 e T2) com intervalo de um ano, sendo a primeira triagem (T0) realizada logo após o

momento da randomização. Os participantes nos quais foi diagnosticado câncer de pulmão não foram submetidos a testes de rastreamento subsequentes^{4,5}.

A análise primária foi uma comparação da mortalidade por câncer de pulmão entre os dois grupos de triagem, de acordo com o princípio da intenção de rastrear. Foi estimado que o estudo teria 90% de poder para detectar uma redução de 21% na mortalidade por câncer de pulmão no grupo de TC de baixa dose, em comparação com o grupo de radiografia. A taxa de adesão ao protocolo de triagem nas três etapas foi bastante elevada: 95% no grupo de tomografia computadorizada de baixa dose e 93% no grupo de radiografia^{4,5}.

A taxa de testes de triagem positivos foi de 24,2% com tomografia computadorizada de baixa dose e de 6,9% com radiografia nas três etapas. Um total de 96,4% dos resultados de triagem positivos no grupo de TC de baixa dose e de 94,5% no grupo de radiografia foram resultados falso-positivos. A incidência de câncer de pulmão foi de 645 casos por 100 mil pessoas-ano (1.060 cânceres) no grupo de TC de baixa dose, em comparação com 572 casos por 100 mil pessoas-ano (941 cânceres) no grupo de radiografia (taxa de 1,13; IC de 95%; 1,03-1,23). Houve 247 mortes por câncer de pulmão por 100 mil pessoas-ano no grupo de TC de baixa dose e 309 mortes por 100 mil pessoas-ano no grupo de radiografia, representando uma redução relativa na mortalidade por câncer de pulmão com rastreamento por TC de baixa dose de 20% (IC de 95%; 6,8-26,7; $p=0,004$). A taxa de morte por qualquer causa foi reduzida no grupo de TC de baixa dose, em comparação com o grupo de radiografia, em 6,7% (IC de 95%; 1,2-13,6; $p=0,02$)^{4,5}.

No NLST, foi observada uma diminuição de 20% na mortalidade por câncer de pulmão no grupo de TC de baixa dose em comparação com o grupo de radiografia. A taxa de resultados positivos foi maior com a triagem por TC de baixa dose do que com a triagem radiográfica por um fator superior a 3, e a triagem por TC de baixa dose foi associada a uma alta taxa de resultados falso-positivos. No entanto, a grande maioria dos resultados falso-positivos foi provavelmente devido à presença de linfonodos intrapulmonares benignos ou granulomas não calcificados, conforme confirmado de forma não invasiva pela estabilidade dos achados nas TCs de acompanhamento^{4,5}.

As complicações decorrentes de procedimentos invasivos de avaliação diagnóstica foram incomuns, com morte ou complicações graves ocorrendo apenas raramente, especialmente entre participantes que não tinham câncer de pulmão. A diminuição na taxa de mortalidade por qualquer causa com o uso de rastreio por TC de baixa dose sugere que tal rastreio não é, em geral, prejudicial^{4,5}.

Apesar de o NLST de ter sido o primeiro estudo randomizado a evidenciar de forma significativa a redução da mortalidade com rastreamento para

câncer de pulmão, existem algumas limitações neste estudo. Primeiro, como é esperado em qualquer estudo clínico, os resultados podem ser afetados pelo efeito “voluntário saudável”, o que pode modificar os resultados de tal forma que sejam mais favoráveis do que aqueles que serão observados quando a intervenção for implementada na prática clínica⁶.

Em segundo lugar, os equipamentos de imagem utilizados são tecnologicamente mais avançados do que os utilizados no ensaio. Essa diferença pode significar que o rastreo com máquinas atuais resultará em uma redução maior na taxa de mortalidade por câncer de pulmão do que a observada no NLST. No entanto, a capacidade de detectar mais anomalias pode resultar apenas em taxas mais elevadas de resultados falso-positivos⁷.

O terceiro ponto é que o NLST foi realizado em diversas instituições, muitas das quais são reconhecidas pela sua experiência em Radiologia e no diagnóstico e tratamento de câncer. É possível que as instalações na maioria dos outros serviços estejam menos preparadas para realizar programas de rastreo e os cuidados médicos que devem estar associados a esses programas. Conhecemos bem todas as barreiras e dificuldades que enfrentamos, em um país continental como o Brasil, para a implementação eficaz e custo-efetiva de um programa de rastreo para câncer de pulmão. Outro ponto importante salientado no estudo é a necessidade de programas de cessação de tabagismo durante o rastreamento, o que também contribui com a redução da mortalidade^{4,5}.

MENSAGEM FINAL

O rastreamento para câncer de pulmão realizado em pacientes de alto risco, que realizaram anualmente TC de baixa dose ao longo de três anos, resultou em uma redução da mortalidade por câncer de pulmão em torno de 20%, quando comparado ao grupo controle, que foi triado com radiografias de tórax. O NLST foi um marco na história do rastreamento do câncer de pulmão e, a partir 2011, com a publicação desse primeiro estudo evidenciando uma redução de 20% da mortalidade do câncer de pulmão com o uso de TC de baixa dose nos pacientes de alto risco é que começamos efetivamente a fazer rastreamento para câncer de pulmão.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74(1):12-49.
2. SEER*Explorer: an interactive website for SEER cancer statistics. [Internet] Surveillance Research Program Acesso em: 24 fev 2024. National Cancer Institute; 2023.
3. Broaddus VC, Ernst JD, Lazarus SC *et al* (eds.). Murray and Nadel's textbook of Respiratory Medicine (6ª ed). Elsevier; 2016.
4. Aberle DR, Berg CD, Black WC *et al*; National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011;258(1):243-53.
5. Aberle DR, Adams AM, Berg CD *et al*; National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
6. Pinsky PF, Miller A, Kramer BS *et al*. Evidence of a healthy volunteer effect in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am J Epidemiol*. 2007;165(8):874-81.
7. Mahesh M, Hevezi JM. Slice wars vs dose wars in multiple-row detector CT. *J Am Coll Radiol*. 2009;6(3):201-2.

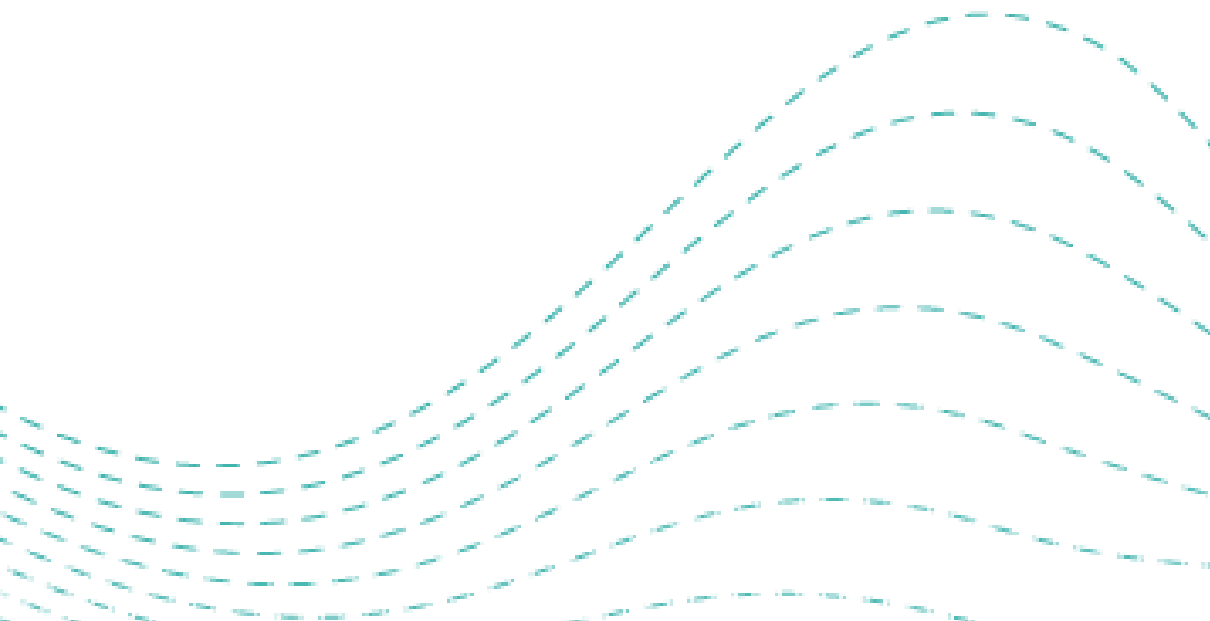


CAPÍTULO 25

Wu YL, Tsuboi M, He J *et al*, ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2020;383(18):1711-23.

por **João Victor Machado Alessi**

Médico titular do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo



ABSTRACT

BACKGROUND

Osimertinib is standard-of-care therapy for previously untreated epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). The efficacy and safety of osimertinib as adjuvant therapy are unknown.

METHODS

In this double-blind, phase III trial, we randomly assigned patients with completely resected EGFR mutation-positive NSCLC in a 1:1 ratio to receive either osimertinib (80mg once daily) or placebo for three years. The primary end point was disease-free survival among patients with stage II to IIIA disease (according to investigator assessment). The secondary end points included disease-free survival in the overall population of patients with stage IB to IIIA disease, overall survival, and safety.

RESULTS

A total of 682 patients underwent randomization (339 to the osimertinib group and 343 to the placebo group). At 24 months, 90% of the patients with stage II to IIIA disease in the osimertinib group (95% CI; 84%-93%) and 44% of those in the placebo group (95% CI; 37%-51%) were alive and disease-free (overall hazard ratio for disease recurrence or death, 0.17; 99.06% CI; 0.11-0.26; $p<0.001$). In the overall population, 89% of the patients in the osimertinib group (95% CI; 85%-92%) and 52% of those in the placebo group (95% CI; 46%-58%) were alive and disease-free at 24 months (overall hazard ratio for disease recurrence or death, 0.20; 99.12% CI; 0.14-0.30; $p<0.001$). At 24 months, 98% of the patients in the osimertinib group (95% CI; 95%-99%) and 85% of those in the placebo group (95% CI; 80%-89%) were alive and did not have central nervous system disease (overall hazard ratio for disease recurrence or death, 0.18; 95% CI; 0.10-0.33). Overall survival data were immature; 29 patients died (nine in the osimertinib group and 20 in the placebo group). No new safety concerns were noted.

CONCLUSIONS

In patients with stage IB to IIIA EGFR mutation-positive NSCLC, disease-free survival was significantly longer among those who received osimertinib than among those who received placebo.

ANÁLISE DO ESTUDO

O estudo ADAURA comparou o tratamento adjuvante com osimertinibe *versus* placebo em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) ressecado, em estágio IB (tumores ≥ 4 cm) a IIIA, com mutações ativadoras (ex19del ou L858R) no gene EGFR, que poderiam ter recebido quimioterapia adjuvante prévia. Este estudo, cujo recrutamento foi encerrado antecipadamente a pedido do Comitê Independente de Monitoramento de Dados após uma análise não planejada ter revelado uma diferença altamente significativa na sobrevida livre de doença (SLD) quando os pacientes estavam em terapia com uma mediana de aproximadamente 22 meses, foi apresentado com grande alarde na sessão plenária da Reunião Anual da American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2020 e publicado no *New England Journal of Medicine* (NEJM)¹.

Embora outros estudos com inibidores de tirosina-quinase de primeira geração tenham demonstrado ganhos em SLD, no estudo ADAURA, a redução relativa no risco de recorrência ou morte foi de impressionantes 87%. É importante mencionar que o ganho foi consistente em diferentes subgrupos de interesse, incluindo sexo, idade, estadiamento pela 7ª edição da AJCC (IB, II e IIIA), subtipo da mutação (del19 ou L858R) e independentemente se os pacientes haviam recebido quimioterapia adjuvante ou não¹.

Pacientes que receberam osimertinibe adjuvante tiveram diminuição nas taxas de recorrências local e à distância e menor incidência de recorrência em sistema nervoso central (SNC) quando comparados ao placebo (1% *versus* 10%). A análise comparativa de eventos aos 24 meses demonstrou que 98% dos pacientes que receberam osimertinibe e 85% dos que receberam placebo estavam vivos e sem evidência de doença em SNC (redução do risco para recorrência em SNC ou morte de 82%)¹.

A frequência e o tipo de eventos adversos com osimertinibe foram semelhantes aos reportados nos estudos de doença metastática. Não foram reportados eventos fatais no grupo que recebeu osimertinibe, sendo que a descontinuação da medicação devido a eventos adversos ocorreu em 10% dos casos¹.

Embora este estudo tenha aberto o caminho para a futura aprovação do osimertinibe no tratamento inicial, é importante considerar algumas questões. Em primeiro lugar, a falta de uniformidade no estadiamento com PET-CT e a indisponibilidade de ressonância craniana em muitos centros podem ter introduzido um viés a favor do tratamento proativo. Além disso, apesar do entusiasmo em torno do osimertinibe adjuvante, não devemos negligenciar o benefício na sobrevida global (SG) oferecido pela quimioterapia adjuvante, especialmente em estágios mais avançados da doença. Por fim, a ausência de cruzamento

obrigatório para o grupo que recebeu placebo em relação ao osimertinibe é uma consideração importante.

A atualização do ADAURA, publicada no NEJM em 2023, demonstrou também redução do risco de morte nos estágios II a IIIA, com uma SG em cinco anos de 85% com osimertinibe e de 73% com placebo (HR=0,49; IC de 95,03%; 0,33-0,73; $p<0,001$). Na população geral (com intenção de tratar) a SG em cinco anos foi de 88% com osimertinibe e de 78% com placebo (HR=0,49; IC de 95,03%; 0,34-0,7; $p<0,001$)².

Em suma, o estudo ADAURA representa apenas o primeiro passo na era da terapia-alvo para o CPNPC ressecado no cenário adjuvante. Mais recentemente, observamos dados promissores com outra terapia-alvo em tumores com rearranjos do gene ALK.

MENSAGEM FINAL

O osimertinibe é o primeiro inibidor do receptor tirosina-quinase do fator de crescimento epidérmico (EGFR-TKI) aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento de CPNPC com mutação ativadora no gene EGFR em estágios IB a IIIA completamente ressecado, com a aprovação *fast-track* com base nos resultados do ensaio ADAURA, que mostrou um benefício sem precedentes em SLD.

No entanto, os dados de sobrevida eram até aquele momento em grande parte imaturos. Com evidências anteriores sugerindo que os EGFR-TKIs adjuvantes prolongavam a SLD, mas não a sobrevida, a questão é se poderíamos confiar na SLD para adotar o osimertinibe adjuvante na prática clínica.

Os resultados do ADAURA permitem a reflexão sobre outros temas relevantes nessa área, como indicação e sequência ideal de tratamento, biomarcadores de resposta, padrões de recaída, qualidade de vida e relação custo-eficácia.

REFERÊNCIAS

1. Wu YL, Tsuboi M, He J *et al*; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-23.
2. Herbst RS, Wu YL, John T *et al*. M. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830-40.

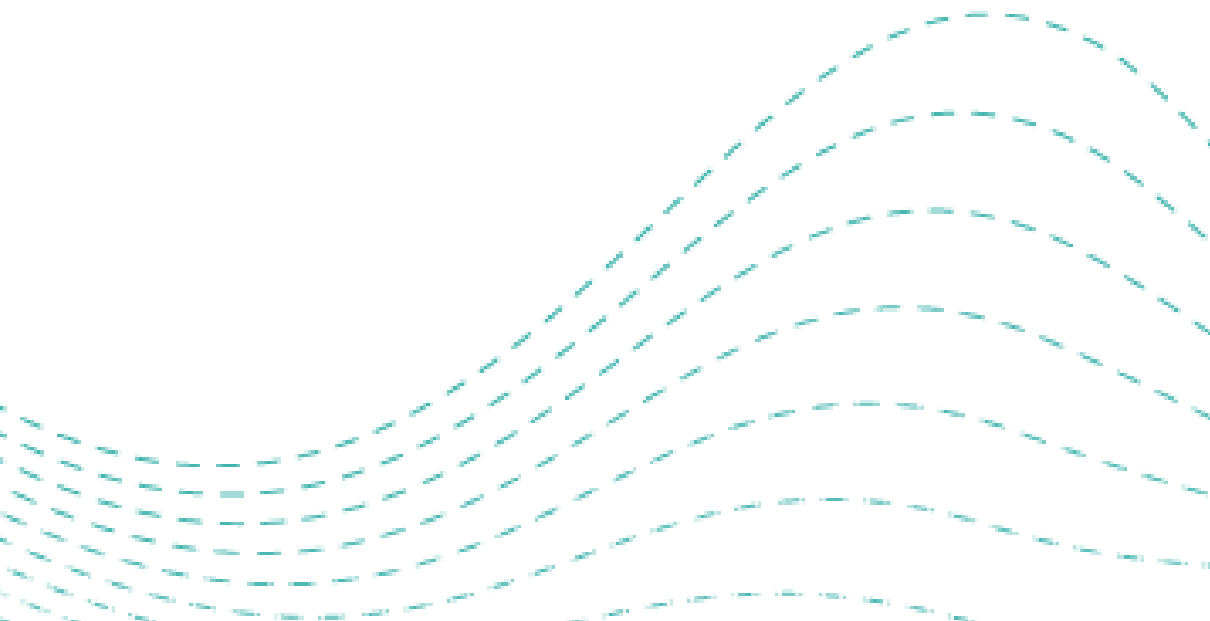


CAPÍTULO 26

Felip E, Altorki N, Zhou C et al; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10308):1344-57.

por **Helano Freitas**

Oncologista do Centro de Referência em Oncologia Torácica, do AC Camargo Cancer Center, em São Paulo



ABSTRACT

BACKGROUND

Novel adjuvant strategies are needed to optimise outcomes after complete surgical resection in patients with early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC). We aimed to evaluate adjuvant atezolizumab versus best supportive care after adjuvant platinum-based chemotherapy in these patients.

METHODS

IMpower010 was a randomised, multicentre, open-label, phase III study done at 227 sites in 22 countries and regions. Eligible patients were 18 years or older with completely resected stage IB (tumours ≥ 4 cm) to IIIA NSCLC per the Union Internationale Contre le Cancer and American Joint Committee on Cancer staging system (7th edition). Patients were randomly assigned (1:1) by a permuted-block method (block size of four) to receive adjuvant atezolizumab (1,200mg every 21 days; for 16 cycles or one year) or best supportive care (observation and regular scans for disease recurrence) after adjuvant platinum-based chemotherapy (one to four cycles). The primary end point, investigator-assessed disease-free survival, was tested hierarchically first in the stage II-IIIA population subgroup whose tumours expressed PD-L1 on 1% or more of tumour cells (SP263), then all patients in the stage II-IIIA population, and finally the intention-to-treat (ITT) population (stage IB-IIIA). Safety was evaluated in all patients who were randomly assigned and received atezolizumab or best supportive care.

FINDINGS

Between October 7, 2015, and September 19, 2018, 1,280 patients were enrolled after complete resection. One thousand, two hundred and sixty-nine (1,269) received adjuvant chemotherapy, of whom 1,005 patients were eligible for randomisation to atezolizumab (n=507) or best supportive care (n=498); 495 in each group received treatment. After a median follow-up of 32.2 months (IQR: 27.4-38.3) in the stage II-IIIA population, atezolizumab treatment improved disease-free survival compared with best supportive care in patients in the stage II-IIIA population whose tumours expressed PD-L1 on 1% or more of tumour cells (HR=0.66; 95% CI; 0.5-0.88; p=0.0039) and in all patients in the stage II-IIIA population (0.79; 0.64-0.96; p=0.020). In the ITT population, HR for disease-free survival was 0.81 (0.67-0.99; p=0.040). Atezolizumab-related grade 3 and 4 adverse events occurred in 53 (11%) of 495 patients and grade 5 events in four patients (1%).

INTERPRETATION

IMpower010 showed a disease-free survival benefit with atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in patients with resected stage II-IIIA NSCLC, with pronounced benefit in the subgroup whose tumours expressed PD-L1 on 1% or more of tumour cells, and no new safety signals. Atezolizumab after adjuvant chemotherapy offers a promising treatment option for patients with resected early-stage NSCLC.

ANÁLISE DO ESTUDO

O estudo IMpower010 avaliou a eficácia de atezolizumabe como tratamento adjuvante em comparação com cuidados de suporte exclusivos após quimioterapia adjuvante (QTa) em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) em estádios IB a IIIA completamente ressecado. Trata-se de um estudo de fase III, multicêntrico, aberto e randomizado (227 centros em 22 países), que incluiu pacientes com 18 anos ou mais diagnosticados com CPNPC em estádios IB (tumores ≥ 4 cm) a IIIA (AJCC, 7ª edição) completamente ressecado¹.

Os pacientes foram randomizados na razão de 1:1 para receberem atezolizumabe 1.200 mg a cada 21 dias por 16 ciclos ou por 1 ano ou cuidados de suporte (observação e exames regulares para recorrência da doença). Os pacientes foram estratificados por sexo, histologia, estágio clínico (EC) e expressão de PD-L1. Todos os pacientes receberam QTa baseada em platina (um a quatro ciclos) antes da randomização¹.

O estudo avaliou a sobrevida livre de doença (SLD) como desfecho primário, inicialmente no subgrupo de estádios II a IIIA e PD-L1 $\geq 1\%$. Os desfechos foram analisados de forma hierárquica para controlar a taxa de erro do tipo I (p bicaudado de 0,05). Cada análise seguinte seria avaliada caso a anterior fosse positiva¹:

- SLD nos estádios II a IIIA, PD-L1 $\geq 1\%$;
- SLD em todos os pacientes de estádios II a IIIA;
- SLD na população com intenção de tratar (ITT);
- Sobrevida global (SG) na população ITT.

O estudo recrutou 1.280 pacientes. Destes, 1.269 receberam quimioterapia adjuvante e 1.005 foram randomizados para atezolizumabe (n=507) ou cuidados de suporte (n=498), no período entre outubro de 2015 e setembro de 2018. Com uma mediana de seguimento de 32,2 meses, observou-se uma SLD em três anos de 60% *versus* 48,2% em favor do tratamento com atezolizumabe (HR=0,66; IC de 95%; 0,5-0,88; p=0,0039) para os pacientes com estádios II a IIIA e PD-L1 $\geq 1\%$. HR para SLD foi de 0,79 (IC de 95%; 0,64-0,96; p=0,02) para todos os pacientes com estádios II a IIIA e de 0,81 (IC de 95%; 0,67-0,99; p=0,04) para a população ITT, favorecendo o uso de

atezolizumabe em todos os cenários. Uma análise exploratória no subgrupo com PD-L1 $\geq$ 50% (não estratificado) mostrou HR de 0,43 (IC de 95%; 0,27-0,68), favorecendo os pacientes tratados com atezolizumabe¹.

A SG não foi formalmente testada de acordo com a análise hierárquica, porque a significância estatística para a SLD não foi alcançada na população ITT e os dados de SG eram imaturos (187 eventos de morte na população ITT na data de corte)¹. Em uma análise posterior com mediana de seguimento de 45,3 meses, os dados de SG na população ITT continuaram imaturos e com curvas de sobrevida superpostas².

O IMpower010 incluiu uma considerável proporção de casos com mutação de EGFR (12%) ou rearranjo de ALK (3%), subgrupos que sabidamente não respondem bem à imunoterapia anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Além disso, mais de um terço dos casos tinha status desconhecido para essas alterações moleculares. Os melhores desfechos de SG foram observados nos estádios II a IIIA, PD-L1 $\geq$ 50% e nos casos de EGFR negativo (HR=0,42; IC de 95%; 0,23-0,78; p=0,005). A taxa de eventos adversos de graus 3 e 4 foi de 22% (11% relacionados ao tratamento e quatro mortes) para o atezolizumabe e de 12 % no grupo controle¹.

Posteriormente, um segundo estudo (KEYNOTE 091/PEARLS) consolidou o papel do uso adjuvante de inibidores de *checkpoint* imune, demonstrando uma redução do risco de recorrência de doença com a administração de pembrolizumabe adjuvante em todos os pacientes randomizados (HR=0,76; IC de 95%; 0,63-0,91; p=0,0014), incluindo pacientes cujos tumores apresentavam PD-L1 < 1%. Interessantemente, na análise no subgrupo de pacientes cujos tumores apresentavam PD-L1 $\geq$ 50% (desfecho coprimário), não houve benefício com o uso de pembrolizumabe adjuvante. Além disso, 14% dos pacientes não receberam quimioterapia adjuvante. Nesse subgrupo, o atezolizumabe também parece não ser benéfico, uma vez que não houve redução do risco de recidiva de doença. O estudo também não tem dados de SG maduros³.

MENSAGEM FINAL

O estudo IMpower010 foi o primeiro estudo a demonstrar que a adição da imunoterapia no tratamento adjuvante de pacientes com CPNPC (PD-L1 $\geq$ 1%, EC II-IIIa) melhora a SLD. Os melhores resultados foram observados na população com alta expressão de PD-L1 e sem alterações genômicas acionáveis (AGA) em EGFR ou ALK.

Os resultados conjuntos deste estudo com os do KEYNOTE 091/PEARLS estabeleceram o uso de inibidores de *checkpoint* imune adjuvante como o novo padrão em tumores ressecados em estádios IB a IIIA (AJCC, 7ª edição, especialmente aqueles sem AGA em EGFR e ALK e com alguma expressão de PD-L1.

REFERÊNCIAS

1. Felip E, Altorki N, Zhou C *et al*; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-57.
2. Felip E, Altorki N, Zhou C *et al*; IMpower010 Investigators. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol*. 2023;34(10):907-19.
3. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S *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;23(10):1274-86.



CAPÍTULO 27

Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F *et al.* Postoperative radiotherapy *versus* no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(1):104-14.

por **Marta Nassif Pereira Lima**

Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); título de especialista em Radioterapia pela Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT); afiliada ao Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT); especialização em Radioterapia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre; chefe do Serviço de Radioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; radio-oncologista do Serviço de Radioterapia do Hospital Moinhos de Vento

ABSTRACT

BACKGROUND

In patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), the use of postoperative radiotherapy (PORT) has been controversial since 1998, because of one meta-analysis showing a deleterious effect on survival in patients with pN0 and pN1, but with an unclear effect in patients with pN2 NSCLC. Because many changes have occurred in the management of patients with NSCLC, the role of three-dimensional (3D) conformal PORT warrants further investigation in patients with stage IIIA/IIIA/IIIA/IIIA NSCLC. The aim of this study was to establish whether PORT should be part of their standard treatment.

METHODS

Lung ART is an open-label, randomised, phase III, superiority trial comparing mediastinal PORT to no PORT in patients with NSCLC with complete resection, nodal exploration, and cytologically or histologically proven N2 involvement. Previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy was allowed. Patients aged 18 years or older, with an WHO performance status of 0-2, were recruited from 64 hospitals and cancer centres in five countries (France, United Kingdom, Germany, Switzerland, and Belgium). Patients were randomly assigned (1:1) to either the PORT or no PORT (control) groups via a web randomisation system, and minimisation factors were the institution, administration of chemotherapy, number of mediastinal lymph node stations involved, histology, and use of pre-treatment PET scan. Patients received PORT at a dose of 54Gy in 27 or 30 daily fractions, on five consecutive days a week. Three dimensional conformal radiotherapy was mandatory, and intensity-modulated radiotherapy was permitted in centres with expertise. The primary end point was disease-free survival, analysed by intention to treat at three years. Patients from the PORT group who did not receive radiotherapy and patients from the control group with no follow-up were excluded from the safety analyses.

FINDINGS

Between August 7, 2007, and July 17, 2018, 501 patients, predominantly staged with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET (456/91%; 232/92% in the PORT group and 242/90% in the control group), were enrolled and randomly assigned to receive PORT (252 patients) or no PORT (249 patients). At the cutoff date of May 31, 2019, median follow-up was 4.8 years (IQR: 2.9-7). Three-year disease-free survival was 47% (95% CI; 40%-54%) with PORT versus 44% (37%-51%) without PORT, and the median disease-free survival was 30.5 months (95% CI; 24%-49%) in the PORT group and 22.8 months (17-37) in the control group (HR=0.86; 95% CI; 0.68-1.08; p=0.18). The most common grade 3-4 adverse events were pneumonitis (13/5% of 241 patients in the PORT group versus 1/<1% of 246 in the control group), lymphopenia (9/4% versus 0), and fatigue (6/3% versus 1/<1%). Late-grade 3-4 cardiopulmonary toxicity was reported in 26 patients (11%) in the PORT group versus 12 (5%) in the control group. Two patients died from pneumonitis, partly related to radiotherapy and infection, and one patient died due to chemotherapy toxicity (sepsis) that was deemed to be treatment-related, all of whom were in the PORT group.

INTERPRETATION

Lung ART evaluated 3D conformal PORT after complete resection in patients who predominantly had been staged using ^{18}F -FDG PET-CT and received neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Three-year disease-free survival was higher than expected in both groups, but PORT was not associated with an increased disease-free survival compared with no PORT. Conformal PORT cannot be recommended as the standard of care in patients with stage IIIAN2 NSCLC.

ANÁLISE DO ESTUDO

Neste estudo multicêntrico e internacional, que levou quase 11 anos para completar o recrutamento, foram incluídos 501 pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), com doença N2 comprovada por patologia e completamente ressecada, que foram randomizados (1:1) para receber radioterapia pós-operatória (PORT; n=252) ou para o grupo controle (sem PORT; n=249)¹.

Vale destacar que quase todos (91%) os pacientes foram estadiados com PET-CT com FDG, todos os pacientes fizeram imagem cerebral basal e 96% receberam quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. PORT foi realizada com radioterapia conformacional tridimensional (3D) em 89% e com radioterapia de intensidade modulada (IMRT) somente em 11% dos pacientes, pois a evidência que suportava uso de rotina de IMRT no tórax à época de início do estudo ainda era limitada¹.

O estudo foi negativo para seu desfecho primário – sobrevida livre de doença (SLD). Com um seguimento mediano de 4,8 anos (IQR 2,9-7), apesar de uma redução de aproximadamente 50% no risco de recidivas mediastinais com PORT em comparação à observação, a SLD em três anos foi de 47% (IC de 95%; 40%-54%) com PORT e 44% (37%-51%) sem PORT. A toxicidade cardiopulmonar de grau 3 ou superior foi maior com PORT, com 16 (16%) mortes por causas cardiopulmonares *versus* duas (2%) no grupo controle, e houve 26 (11%) toxicidades cardiopulmonares tardias de graus 3 e 4 com PORT *versus* 12 (5%) no grupo controle¹.

Historicamente, a SLD em três anos era de aproximadamente 30% para CPNPC estágio III ressecado. Porém, em ambos os grupos no Lung ART, a SLD em três anos excede 40%, provavelmente refletindo a introdução de PET-CT com FDG e imagem cerebral, bem como cuidados pré e pós-operatórios aprimorados. O Lung ART destaca a importância de um estadiamento adequado, cirurgia, cuidados de suporte e técnicas de radioterapia¹.

Embora apenas pacientes com ressecção R0, de acordo com os critérios da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) fossem elegíveis, apenas 28% dos pacientes alcançaram uma ressecção R0, enquanto 41% dos pacientes tiveram uma ressecção incerta e 30% tiveram uma ressecção R1. Como isso tem consequências para a SLD e para a sobrevida global (SG), é obrigatório melhorar a avaliação de ressecabilidade pré-operatória e encontrar maneiras de aumentar a proporção de ressecções verdadeiramente R0.

Assim, o estudo Lung ART demonstrou que a PORT não deve ser oferecida a pacientes com CPNPC com N2 comprovado completamente ressecados, embora seu papel no cenário atual de tratamento deva ser investigado de maneira personalizada e com o máximo cuidado para minimizar a toxicidade, especialmente cardiopulmonar¹.

Vale destacar que, por mais de 20 anos, o papel da PORT foi controverso em pacientes com CPNPC com N2 comprovado completamente ressecado (R0), devido à ausência de ensaios clínicos contemporâneos com estadiamento e tratamento adequados. Lung ART foi um dos dois estudos prospectivos randomizados de fase III que avaliou a PORT moderna nesse cenário¹.

O outro é um estudo unicêntrico chinês, PORT-C, no qual a radioterapia foi administrada após quimioterapia adjuvante, na dose de 50Gy e 25 frações, sendo que 89% dos pacientes foram tratados com técnica de IMRT. O desfecho principal também foi SLD. Entre janeiro de 2009 e dezembro de 2017, 364 pacientes foram randomizados, 184 no grupo PORT e 180 no grupo de observação. Os detalhes da seleção dos pacientes (PET-CT com FDG e imagem cerebral) não foram relatados. Com um acompanhamento médio de 46 meses, com base em uma intenção de tratar modificada (ou seja, todos os pacientes elegíveis foram analisados por atribuição aleatória) nos braços PORT e observação, as taxas de SLD em três anos foram de 40,5% *versus* 32,7% (SLD mediana de 22,1 meses *versus* 18,6 meses; HR=0,84; IC de 95%; 0,65-1,09; p=0,2) e as taxas de sobrevida de três anos foram de 78,3% e 82,8%, respectivamente (HR=1,02; IC de 95%; 0,68-1,52; p=0,93; HR estratificado de 0,92; IC de 95%; 0,61-1,39; p=0,7)².

A mediana da sobrevida não foi alcançada no braço PORT, mas foi alcançada (81,5 meses; IC de 95%; 61,6-101,4) no braço de controle. As taxas de sobrevida locorregional em três anos foram de 66,5% e 59,7%, respectivamente, com uma diferença significativa entre os dois grupos (HR=0,71; IC de 95%; 0,51-0,97; p bicaudal=0,03). As taxas de sobrevida livre de metástase à distância em três anos foram de 42% e 38,2%, respectivamente (HR=0,94; IC de 95%; 0,72-1,22; p bicaudal=0,62). Diferenças de SLD entre os dois braços foram sugeridas em análises exploratórias adicionais (com base nos linfonodos detectados e positivos: HR=0,75; p=0,04) e em análise por protocolo (apenas pacientes que aderiram estritamente ao protocolo: n=310; HR=0,75; p=0,04), mas estas devem ser interpretadas com cautela, pois podem superestimar o efeito do tratamento².

Isso significa que PORT não será mais usado ou que surgirão novas oportunidades? A resposta está no padrão de tratamento em mudança para o CPNPC N2 ressecável, incluindo imunoterapia neo e adjuvante, bem como a mais recente aprovação de inibidores de tirosina-quinase em estágios IB-IIIa completamente ressecados, com uma mutação ativadora clássica do receptor do fator de crescimento epidérmico (como demonstrado no ensaio ADAURA). Nesses estudos, a PORT foi proibida.

No IMpower010, 73 (29,4%) dos 248 pacientes com expressão de PD-L1 de 1% ou mais e estágio II-III tiveram recidiva da doença, dos quais quase metade teve apenas recidiva locorregional (não subdividida de acordo com o status N2)³. No ensaio ADAURA, 11% tiveram recidiva da doença no grupo osimertinibe, dos quais aproximadamente dois terços das recidivas foram locais (não especificadas de acordo com o estágio pós-operatório)⁴. Esses pacientes poderiam potencialmente ter se beneficiado da PORT, especialmente porque a radioterapia e a imunoterapia podem atuar sinergicamente sem aumento da toxicidade.

O papel da PORT no cenário da quimioimunoterapia neoadjuvante, especialmente em pacientes sem *downstaging* do N2 (por exemplo, entre quatro de 29 pacientes com doença N2 que foram submetidos à ressecção tumoral no ensaio de fase II NADIM10) também é atualmente desconhecido. Novamente, como esses pacientes terão uma longa SG, a PORT poderia ser utilizada em pacientes com alto risco de recidiva local. No entanto, antes de avaliar a PORT na era da imunoterapia adjuvante e da terapia direcionada, as toxicidades cardíaca e pulmonar, que se afetam mutuamente, devem ser abordadas, usando técnicas de radioterapia mais precisas e, possivelmente, um acompanhamento cardíaco rigoroso e intervenção precoce.

Estabelecer a doença residual mínima pós-operatória tem o potencial de selecionar pacientes para a terapia adjuvante. No entanto, atualmente é desconhecido se a doença residual mínima também pode refletir um risco de recidiva locorregional e não apenas um risco de desenvolvimento de doença metastática.

Ambos os ensaios que avaliaram a PORT moderna em pacientes com CPNPC estágio IIIa (N2) foram negativos para o desfecho primário (SLD), entretanto a SLD foi alta em ambos os ensaios. A PORT foi associada a um aumento não estatisticamente significativo de 8% a 15% na SLD entre pacientes com envolvimento mediastinal. O efeito benéfico da PORT em termos de controle locorregional, foi demonstrado no estudo Lung ART com uma redução de cerca de 50% no risco de recidiva mediastinal: a taxa de recidiva locorregional (LR) em três anos foi de 13,9% no braço PORT e de 27,4% no braço controle¹. A LR também foi significativamente reduzida no estudo PORT-C: 9,5% no

braço PORT *versus* 18,3% no braço controle (HR=0,55; IC de 95%; 0,31-0,97; p=0,04)². Essa melhora no controle locorregional não se traduziu em benefício de SG, possivelmente devido não apenas à alta taxa de recidiva sistêmica em três anos, mas também a um risco maior de toxicidade cardiopulmonar (relatado no estudo Lung ART). A sobrevida livre de recidiva metastática em três anos entre os pacientes que receberam PORT foi de 68,47% no estudo Lung ART e de 42% no estudo PORT-C^{1,2}.

Algumas diferenças entre os dois ensaios devem ser destacadas⁵. Até onde sabemos, o Lung ART, que comparou radioterapia pós-operatória com ausência de radioterapia pós-operatória em pacientes com CPNPC completamente ressecado e envolvimento mediastinal N2 comprovado, é o primeiro estudo randomizado com avaliação tanto da qualidade da ressecção quanto da radioterapia conformada 3D. Embora a SLD em três anos tenha sido maior do que o esperado em ambos os grupos (44% no grupo controle e 47% no grupo PORT), o estudo não alcançou seu objetivo primário de melhorar significativamente a SLD com PORT.

O estudo Lung ART fornece evidências robustas de que a radioterapia conformada 3D não pode ser recomendada como parte do padrão de cuidado em pacientes com CPNPC em estágio IIIA (N2) ressecado. Como a recidiva mediastinal foi substancialmente reduzida pela radioterapia, outras análises são necessárias para identificar os pacientes para os quais a radioterapia pode ser usada. Mesmo que não tenha havido efeito deletério da radioterapia em termos de SG, mais toxicidades foram observadas no grupo de radioterapia do que no grupo controle, especialmente toxicidade cardiopulmonar, que precisa ser mais explorada. Se a radioterapia de intensidade modulada, que é uma forma avançada de radioterapia conformada 3D, poderia reduzir as toxicidades cardiopulmonares no cenário pós-operatório, este é um tópico que poderia ser explorado no futuro.

MENSAGEM FINAL

O Lung ART mostrou que a PORT não deve ser oferecida a pacientes com CPNPC N2 completamente ressecado, embora seu papel no cenário atual de tratamento deva ser investigado, mas de forma personalizada e com o máximo cuidado para minimizar a toxicidade. Enquanto isso, ressecções incompletas devem ser evitadas e os relatórios de patologia devem relatar minuciosamente a completude da ressecção.

REFERÊNCIAS

1. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F *et al.* Postoperative radiotherapy *versus* no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):104-14.
2. Hui Z, Men Y, Hu C *et al.* Effect of postoperative radiotherapy for patients with pIIIA-N2 non-small-cell lung cancer after complete resection and adjuvant chemotherapy: the phase 3 PORT-C randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(8):1178-85.
3. Felip E, Altorki N, Zhou C *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. *Lancet.* 2021;398(10308):1344-57.
4. Herbst RS, Wu YL, John T *et al.* Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(10):1830-40.
5. Levy A, Mercier O, Le Péchoux C. Indications and parameters around postoperative radiation therapy for lung cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):556-66.

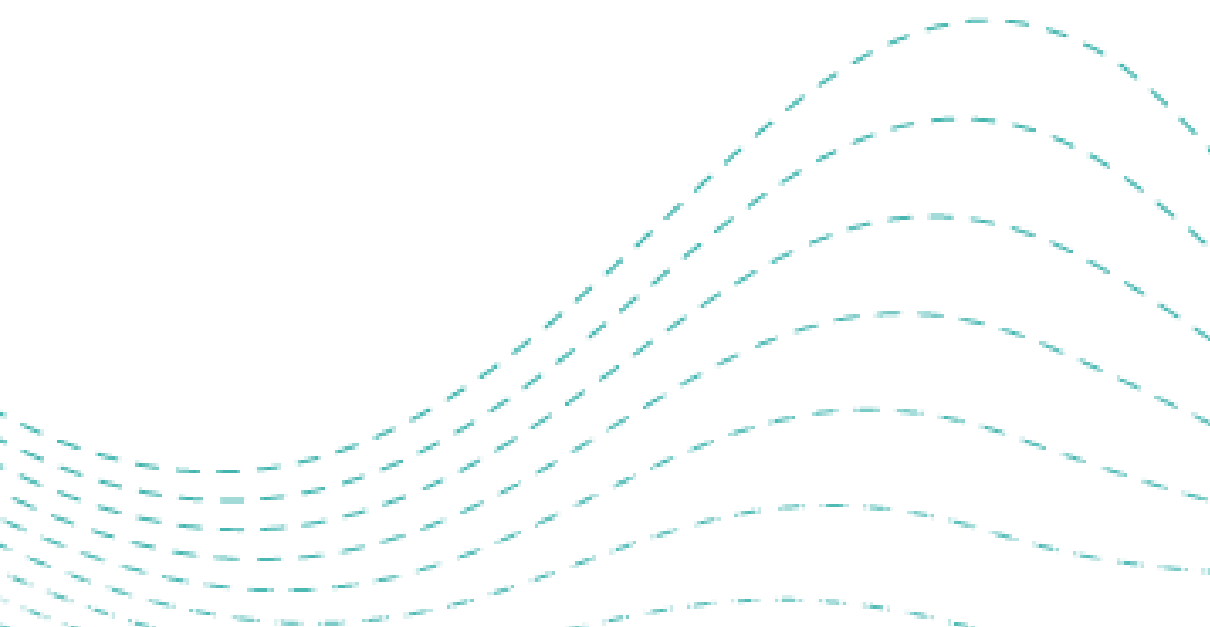


CAPÍTULO 28

Forde PM, Spicer J, Lu S *et al*; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973-85.

por **Milena Perez Mak**

Médica oncologista da Oncologia D'Or; integrante do Grupo de Oncologia Torácica e Câncer de Cabeça e Pescoço e do Núcleo de Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp)



ABSTRACT

BACKGROUND

Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy confers a modest benefit over surgery alone for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). In early-phase trials, nivolumab-based neoadjuvant regimens have shown promising clinical activity; however, data from phase III trials are needed to confirm these findings.

METHODS

In this open-label, phase III trial, we randomly assigned patients with stage IB to IIIA resectable NSCLC to receive nivolumab plus platinum-based chemotherapy or platinum-based chemotherapy alone, followed by resection. The primary end points were event-free survival and pathological complete response (0% viable tumor in resected lung and lymph nodes), both evaluated by blinded independent review. Overall survival was a key secondary end point. Safety was assessed in all treated patients.

RESULTS

The median event-free survival was 31.6 months (95% CI; 30.2-not reached) with nivolumab plus chemotherapy and 20.8 months (95% CI; 14-26.7) with chemotherapy alone (hazard ratio for disease progression, disease recurrence, or death, 0.63; 97.38% CI; 0.43-0.91; $p=0.005$). The percentage of patients with a pathological complete response was 24% (95% CI; 18%-31%) and 2.2% (95% CI; 0.6-5.6), respectively (odds ratio, 13.94; 99% CI; 3.49-55.75; $p<0.001$). Results for event-free survival and pathological complete response across most subgroups favored nivolumab plus chemotherapy over chemotherapy alone. At the first prespecified interim analysis, the hazard ratio for death was 0.57 (99.67% CI; 0.30-1.07) and did not meet the criterion for significance. Of the patients who underwent randomization, 83.2% of those in the nivolumab-plus-chemotherapy group and 75.4% of those in the chemotherapy-alone group underwent surgery. Grade 3 or 4 treatment-related adverse events occurred in 33.5% of the patients in the nivolumab-plus-chemotherapy group and in 36.9% of those in the chemotherapy-alone group.

CONCLUSIONS

In patients with resectable NSCLC, neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy resulted in significantly longer event-free survival and a higher percentage of patients with a pathological complete response than chemotherapy alone. The addition of nivolumab to neoadjuvant chemotherapy did not increase the incidence of adverse events or impede the feasibility of surgery.

ANÁLISE DO ESTUDO

No estudo CheckMate 816, Forde *et al* tiveram como objetivo avaliar a melhor estratégia de tratamento neoadjuvante para câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localizado. Foram incluídos 358 pacientes com tumores ressecáveis, estádios IB a IIIA conforme a 7ª edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC), sem alterações genômicas acionáveis (AGA) de EGFR ou ALK. Os objetivos primários foram a resposta patológica completa e a sobrevida livre de eventos, conforme um comitê de monitoramento independente¹.

Um total de 179 pacientes foi incluído em cada grupo, para receberem três ciclos de quimioterapia baseada em platina associada ao nivolumabe ou placebo. No braço de associação com nivolumabe, 94% dos pacientes completaram três ciclos de tratamento e 83% prosseguiram para a cirurgia em uma mediana de 5,3 semanas. Esses números se comparam favoravelmente ao grupo da quimioterapia isolada, no qual 85% completaram três ciclos de tratamento e 75% prosseguiram para cirurgia. A frequência de eventos adversos foi similar em ambos os braços, com 40,9% de eventos de graus 3 e 4 no braço de associação com nivolumabe e 43,8% no braço da quimioterapia isolada¹.

Trata-se de um estudo positivo para o seu desfecho primário, com uma taxa de resposta patológica completa de 24% contra 2,2% no braço da quimioterapia (HR=13,94; IC de 99%; 2,49-55,75; $p<0,001$). Em relação ao desfecho coprimário de sobrevida livre de eventos, houve uma mediana de 31,6 meses para a combinação de quimioterapia e nivolumabe *versus* 20,8 meses para quimioterapia isolada¹.

O uso de inibidores de *checkpoint* imune com ação direcionada à via do PD-1 ou PD-L1 (imunoterapia) representa um grande avanço no tratamento da doença metastática, levando a incrementos substanciais de sobrevida global (SG) nesse cenário. Sabe-se que, para o sucesso do emprego de tal terapêutica, faz-se necessária uma adequada seleção de pacientes. Fatores associados à resposta são a expressão imuno-histoquímica de PD-L1 no tumor e a ausência de alterações acionáveis em alvos moleculares, como as mutações ativadoras do EGFR e os rearranjos do gene ALK, nos quais há um microambiente imune tumoral².

Nesse contexto, estudos preliminares mostraram que o uso da imunoterapia neoadjuvante seria uma estratégia favorável no contexto da doença localizada. A presença do tumor facilita o reconhecimento de neoantígenos e a resposta imune subsequente. Além disso, permite-se um reconhecimento da biologia do tumor quanto à sensibilidade da terapêutica empregada. Estudos prévios demonstraram um benefício absoluto similar em termos de SG com a realização de quimioterapia neoadjuvante quando comparado à estratégia adjuvante. Sendo assim, a

quimioterapia neoadjuvante isolada pode ser considerada um padrão de tratamento a ser comparado à nova estratégia^{3,4}.

No estudo CheckMate 816, esse conceito foi colocado à prova por meio da associação do nivolumabe (um anticorpo monoclonal anti-PD-1) com a quimioterapia baseada em platina de escolha do investigador por três ciclos a serem completados nas seis semanas anteriores à cirurgia. Os pacientes incluídos apresentavam critérios padrão de tratamento adjuvante, com tumores acima de 4cm até estágio IIIA, conforme 7ª edição da AJCC, refletindo a prática atual de tratamento sistêmico pré e pós-operatório. Este foi um estudo internacional e multicêntrico, com cerca de metade dos pacientes asiáticos (47,5 e 51,4% nos braços nivolumabe e placebo, respectivamente)¹.

Os dois desfechos coprimários escolhidos foram pragmáticos, sendo a sobrevida livre de eventos (até progressão ou morte por qualquer causa) e a resposta patológica completa – esta como um marcador mais imediato e em validação como substitutivo para a SG. A revisão central desse último desfecho torna essa análise, definida como 0% de tumor viável no primário e linfonodos, mais robusta. A avaliação de SG, desfecho de interesse em estudos de avaliação de tratamento curativo, foi um desfecho secundário e com análise imatura na publicação do presente estudo¹.

Numericamente, houve uma menor duração do tempo de cirurgia e menor incidência de cirurgias abertas e pneumonectomias para os pacientes submetidos a tratamento com a combinação, possivelmente decorrente da maior resposta tumoral atingida com essa estratégia. Cerca de 10% dos pacientes realizaram quimioterapia adjuvante, o que aparentemente não impactou as métricas de desfecho avaliadas nessa análise interina¹.

Com um seguimento mediano de 21 meses, a sobrevida livre de eventos foi de 31,6 meses com nivolumabe e de 20,8 meses com quimioterapia isolada, com HR de 0,63 (IC de 97,38%; 0,43-0,91; p=0,005). Nas análises de subgrupos, o benefício foi mais evidente para pacientes com tumores mais avançados, estágio IIIA (HR=0,54; 0,37-0,80), PD-L1 $\geq$ 50% (HR=0,24; 0,1-0,61) e histologia não escamosa (HR=0,5; 0,32-0,79). A ocorrência de resposta patológica completa se mostrou consistente em todos os subgrupos analisados, cruzando a unidade somente para pacientes nunca tabagistas¹.

Numericamente, houve uma superioridade de SG para pacientes que receberam o tratamento combinado, embora, considerando a imaturidade de dados, não há possibilidade de interpretações conclusivas quanto aos dados apresentados. Em uma análise exploratória, houve superioridade numérica de sobrevida livre de eventos para pacientes com resposta patológica completa, não atingida em ambos os grupos. As taxas de eventos adversos foram similares em ambos os grupos¹.

Sendo assim, o estudo atingiu o seu desfecho primário, demonstrando o benefício da associação de nivolumabe e quimioterapia neoadjuvante por três ciclos em termos de sobrevida livre de eventos e resposta patológica completa para pacientes com CPNPC localizado, sem AGA conhecida em EGFR e ALK. Aguardam-se dados maduros de SG para determinar a magnitude do benefício desse tratamento para essa população. Porém, dada a diferença considerável encontrada para os desfechos primários, essa estratégia pode ser considerada como um novo padrão de tratamento¹.

O benefício da incorporação da imunoterapia no contexto do tratamento neoadjuvante foi demonstrado em diversos outros estudos, tornando-se, assim, uma importante ferramenta para a melhoria de desfechos no tratamento do câncer de pulmão localizado. Embora esses resultados sejam encorajadores, faz-se necessário buscar a população de maior benefício de uso dessa estratégia. É importante ressaltar que estudos recentes demonstram impacto significativo do uso de terapia-alvo dirigida em doença localizada com alterações como AGA em EGFR e ALK, de forma que o uso de imunoterapia nessas situações é desfavorecido^{5,6}.

MENSAGEM FINAL

O tratamento neoadjuvante permite que uma parcela maior de pacientes receba tratamento sistêmico, sabidamente reconhecido como fator associado a maior SG. A realização de três ciclos de tratamento apenas se mostra como uma opção atrativa nesse contexto. Dessa forma, a incorporação de nivolumabe em combinação à quimioterapia antes da cirurgia demonstrou um benefício robusto em termos da ocorrência de eventos de progressão, recorrência da doença e de resposta patológica em pacientes com CPNPC localizado sem alterações de EGFR e ALK. Sendo assim, esse dado contribuiu para o estabelecimento de um novo paradigma de tratamento e demonstra a possibilidade de uma melhora significativa no cuidado de pacientes com câncer de pulmão em contexto do tratamento curativo.

REFERÊNCIAS

1. Forde PM, Spicer J, Lu S *et al*; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-85.
2. Thummalapalli R, Ricciuti B, Bandlamudi C *et al*. Clinical and molecular features of long-term response to immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2023;29(21):4408-18.
3. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R *et al*. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science*. 2016;351(6280):1463-9.
4. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV *et al*. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9.
5. Tsuboi M, Herbst RS, John T *et al*. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137-47.
6. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS *et al*. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(14):1265-76.

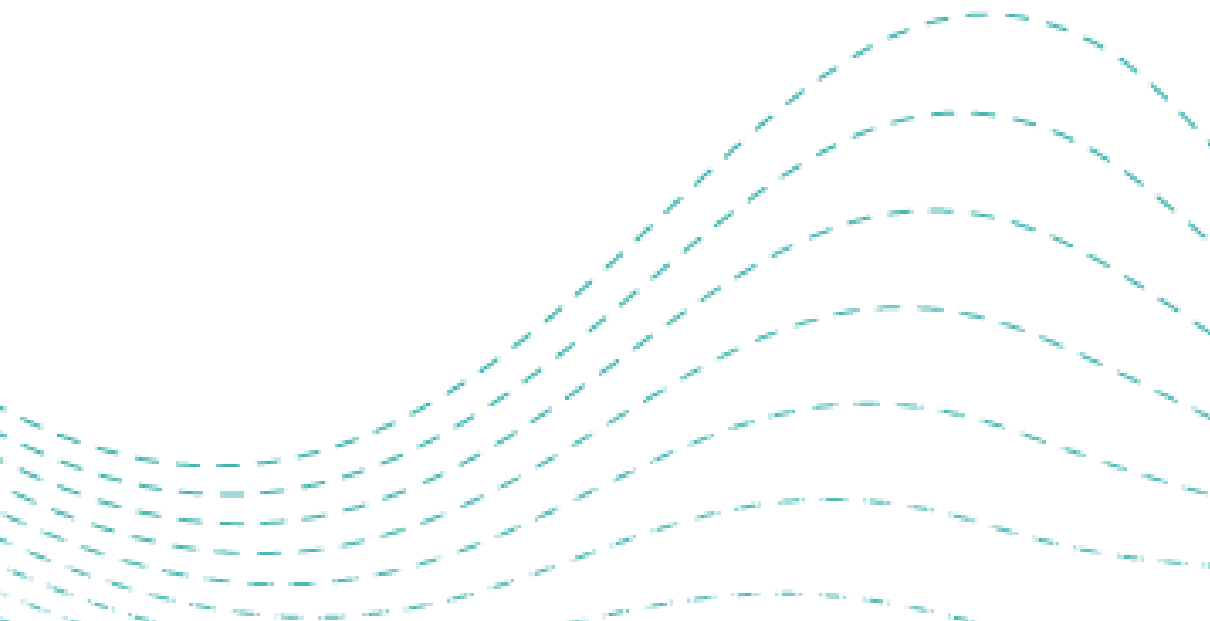


CAPÍTULO 29

Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS *et al*; ALINA Investigators. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2024;390(14):1265-76.

por **Guilherme Harada**

Oncologista clínico e coordenador de Pesquisa Clínica em Oncologia do Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo; atuou como advanced Oncology fellow no Early Drug Development Service do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, em Nova Iorque (Estados Unidos)



ABSTRACT

BACKGROUND

Platinum-based chemotherapy is the recommended adjuvant treatment for patients with resectable, ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Data on the efficacy and safety of adjuvant alectinib as compared with chemotherapy in patients with resected ALK-positive NSCLC are lacking.

METHODS

We conducted a global, phase III, open-label, randomized trial in which patients with completely resected, ALK-positive NSCLC of stage IB (tumors ≥ 4 cm), II, or IIIA (as classified according to the 7th edition of the Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer and Union for International Cancer Control) were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive oral alectinib (600mg twice daily) for 24 months or intravenous platinum-based chemotherapy in four 21-day cycles. The primary end point was disease-free survival, tested hierarchically among patients with stage II or IIIA disease and then in the intention-to-treat population. Other end points included central nervous system (CNS) disease-free survival, overall survival, and safety.

RESULTS

In total, 257 patients were randomly assigned to receive alectinib (130 patients) or chemotherapy (127 patients). The percentage of patients alive and disease-free at two years was 93.8% in the alectinib group and 63% in the chemotherapy group among patients with stage II or IIIA disease (hazard ratio for disease recurrence or death, 0.24; 95% CI; 0.13-0.45; $p < 0.001$) and 93.6% and 63.7%, respectively, in the intention-to-treat population (hazard ratio, 0.24; 95% CI; 0.13-0.43; $p < 0.001$). Alectinib was associated with a clinically meaningful benefit with respect to CNS disease-free survival as compared with chemotherapy (hazard ratio for CNS disease recurrence or death, 0.22; 95% CI; 0.08-0.58). Data for overall survival were immature. No unexpected safety findings were observed.

CONCLUSIONS

Among patients with resected ALK-positive NSCLC of stage IB, II, or IIIA, adjuvant alectinib significantly improved disease-free survival as compared with platinum-based chemotherapy.

ANÁLISE DO ESTUDO

O estudo ALINA é um marco importante na avaliação de eficácia e segurança do alectinibe como terapia adjuvante. Com uma mediana de seguimento de aproximadamente 28 meses, o uso de alectinibe resultou em um aumento de SLD tanto na população com estádios II a IIIA quanto na população ITT. Embora esses resultados possam parecer previsíveis com os dados de alectinibe no cenário metastático, eles devem ser considerados altamente significativos, dada a magnitude do benefício apresentado¹. Importantes questionamentos surgem ao analisar o estudo com detalhes e, principalmente, quando seu desenho é comparado ao estudo ADAURA², o primeiro estudo fase III com uma terapia-alvo (anti-EGFR) no cenário adjuvante em câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC).

O primeiro ponto debatível é a randomização de pacientes com quimioterapia. Diferentemente do estudo ADAURA, no qual os pacientes poderiam ou não ter recebido quimioterapia adjuvante e eram randomizados para osimertinibe ou placebo, no estudo ALINA os pacientes foram randomizados para alectinibe ou quimioterapia, omitindo assim a opção de quimioterapia para pacientes que recebessem terapia-alvo^{1,2}. É importante salientar o ganho já bem estabelecido de 5% de sobrevida global (SG) com quimioterapia adjuvante em CPNPC³. No entanto, o real impacto da quimioterapia nos pacientes com fusão de ALK é incerto. Além disso, com tratamentos altamente eficazes utilizados no cenário adjuvante, o papel de quimioterapia adjuvante nos pacientes com alterações acionáveis guiadoras pode ser debatido.

Outro importante ponto a se discutir é a duração da terapia-alvo adjuvante. O uso de osimertinibe no estudo ADAURA foi estabelecido em três anos, enquanto, no estudo ALINA, o uso de alectinibe foi de dois anos^{1,2}. É necessário avaliar se o tratamento com terapia-alvo pode resultar em um controle de doença que se traduz em chance de cura e em ganho de SG mesmo após a descontinuação do tratamento ou se esses tratamentos devem ser administrados por um período mais longo, uma vez que podem não ser capazes de erradicar a doença micrometastática.

Vale ressaltar que a SG é um desfecho crítico no cenário adjuvante e o acesso à terapia-alvo no momento da progressão do grupo controle é fundamental para a análise adequada desse desfecho. No estudo ALINA, a escolha de tratamento após a recorrência da doença foi a critério dos investigadores e o estudo não possuía *crossover*¹. Personalizar a duração do tratamento de acordo com o risco de recorrência da doença pode ser uma estratégia a ser explorada, por exemplo, com o uso de DNA tumoral circulante (ctDNA) após a cirurgia.

Por fim, deve-se discutir as toxicidades, inclusive financeiras, associadas a tratamentos adjuvantes, visto que parte dos pacientes estarão potencialmente curados com a cirurgia. Dessa forma, com o uso prolongado de terapias-alvo adjuvantes, é fundamental a avaliação de desfechos centrados no paciente, pois mesmo toxicidades de graus leves, se mantidas por um longo período, podem impactar a qualidade de vida dos pacientes. É crucial enfatizarmos que a toxicidade financeira desses tratamentos é algo a ser debatido também. Essa análise é ainda mais crítica devido à dificuldade de acesso no Brasil, onde nenhum inibidor de ALK está aprovado no serviço público, mesmo no cenário avançado.

MENSAGEM FINAL

ALINA é o primeiro e único estudo de fase III positivo de um inibidor de tirosina-quinase em CPNPC ressecado com fusão de ALK. O estudo demonstrou que o tratamento com alectinibe reduziu significativamente o risco de recorrência ou de óbito em 76%. Dada a alta propensão de metástases cerebrais em tumores ALK positivo, é importante destacar também a redução em 78% da SLD em SNC. A segurança e a tolerabilidade do alectinibe foram consistentes com as observadas em ensaios clínicos anteriores.

Este estudo mudou o padrão de tratamento ao estabelecer o alectinibe como o primeiro inibidor de ALK para pacientes com CPNPC ressecado ALK positivo, nos estádios IB a IIIA. Ao demonstrar um ganho substancial de SLD e uma redução significativa no risco de recorrência, inclusive em SNC, o alectinibe representa uma nova e eficaz estratégia para o tratamento adjuvante desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS *et al*; ALINA Investigators. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(14):1265-76.
2. Wu YL, Tsuboi M, He J *et al*; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-23.
3. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV *et al*. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-9.





PARTE 7

OLIGOMETÁSTASES

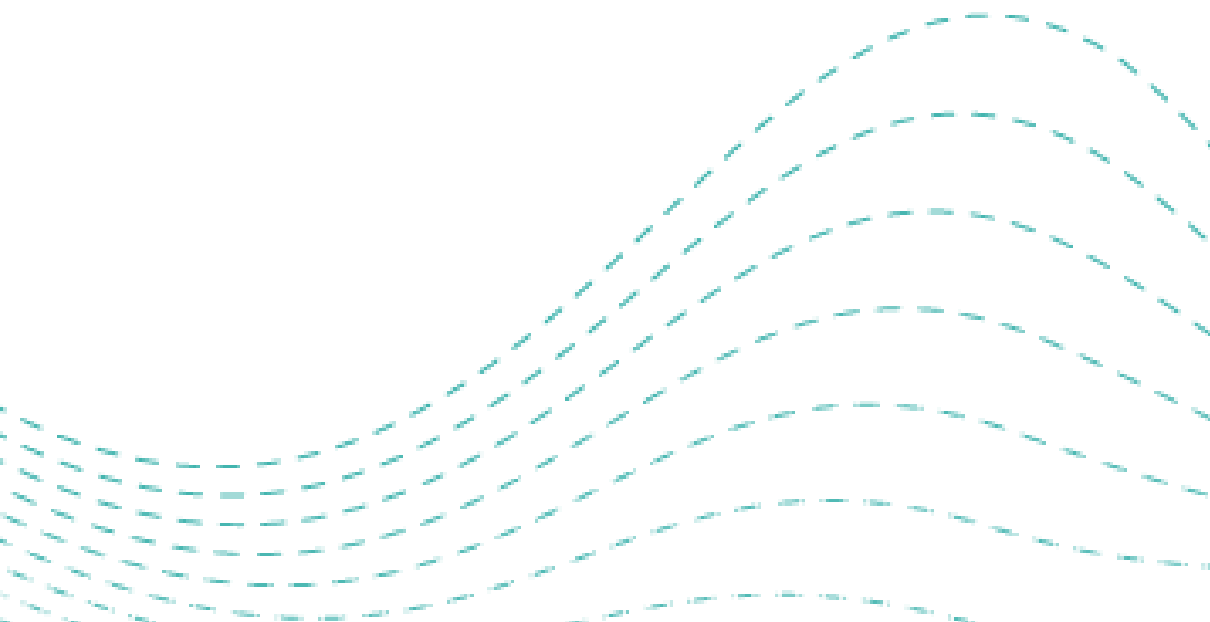


CAPÍTULO 30

Gomez DR, Tang C, Zhang J et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. J Clin Oncol. 2019;37(18):1558-65.

por **Lilian Faroni**

Médica rádio-oncologista da Oncologia D'Or, do Rio de Janeiro; mestre e doutora em Oncologia Torácica; membro da Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT), da American Society for Radiation Oncology (ASTRO), do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT) e da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)



ABSTRACT

PURPOSE

Our previously published findings reported that local consolidative therapy (LCT) with radiotherapy or surgery improved progression-free survival (PFS) and delayed new disease in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that did not progress after front-line systemic therapy. Herein, we present the longer-term overall survival (OS) results accompanied by additional secondary end points.

PATIENTS AND METHODS

This multicenter, randomized, phase II trial enrolled patients with stage IV NSCLC, three or fewer metastases, and no progression at three or more months after front-line systemic therapy. Patients were randomly assigned (1:1) to maintenance therapy or observation (MT/O) or to LCT to all active disease sites. The primary end point was PFS; secondary end points were OS, toxicity, and the appearance of new lesions. All analyses were two sided, and P values less than 0.10 were deemed significant.

RESULTS

The Data Safety and Monitoring Board recommended early trial closure after 49 patients were randomly assigned because of a significant PFS benefit in the LCT arm. With an updated median follow-up time of 38.8 months (28.3-61.4), the PFS benefit was durable (median, 14.2 months; 95% CI; 7.4-23.1 with LCT versus 4.4 months; 95% CI; 2.2-8.3; with MT/O; $p=0.022$). We also found an OS benefit in the LCT arm (median, 41.2 months; 95% CI; 18.9-not reached with LCT versus 17 months; 95% CI; 10.1-39.8 with MT/O; $p=0.017$). No additional grade 3 or greater toxicities were observed. Survival after progression was longer in the LCT group (37.6 months with LCT versus 9.4 months with MT/O; $p=0.034$). Of the 20 patients who experienced progression in the MT/O arm, nine received LCT to all lesions after progression, and the median OS was 17 months (95% CI; 7.8-not reached).

CONCLUSIONS

In patients with oligometastatic NSCLC that did not progress after front-line systemic therapy, LCT prolonged PFS and OS relative to MT/O.

ANÁLISE DO ESTUDO

O termo oligometástase foi primeiramente descrito por Hellman *et al* em 1995, como um número limitado de metástases¹. Desde então, vem crescendo o interesse em classificar e tratar de forma individualizada esse grupo de pacientes. Apesar disso, ainda não existe um consenso sobre qual é esse número, mas a maioria dos autores aceita entre três e cinco lesões metastáticas no máximo. Na última edição do TNM, se observa uma diferença na curva de sobrevida dos pacientes classificados como M1b e M1c, nos quais lesões únicas à distância tem prognóstico melhor que lesões múltiplas ou em diferentes órgãos².

Historicamente, lesões secundárias cerebrais e de adrenal já eram submetidas a tratamentos locais, seja cirurgia ou radioterapia. A radioterapia estereotáxica foi desenvolvida no final da década de 1960 para tratar tumores cerebrais. Devido à eficácia em substituir a cirurgia, esse tratamento foi apelidado de “radiocirurgia” e esse nome se popularizou em todo o mundo. Mais recentemente, foi desenvolvida uma tecnologia para estender essa técnica para outros órgãos do corpo, sendo então denominada de radioterapia estereotáxica corporal (SBRT, do Inglês *stereotactic body radiation therapy*) ou radioterapia estereotáxica ablativa (SART, do Inglês *stereotactic ablative radiation therapy*, ou SABR, do Inglês *stereotactic ablative body radiotherapy*).

Cerca de 77% dos pacientes com diagnóstico de neoplasia de pulmão farão radioterapia em algum momento da sua doença. Ela representa uma opção de tratamento local com radiação, já consolidada como tratamento padrão-ouro para pacientes com estágio I de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) clinicamente inoperáveis^{3,4}. É uma técnica radioterápica de alta precisão guiada por imagens (IGRT, do Inglês *image guided radiotherapy*), que entrega grandes doses de radiação em poucas frações, com mínima exposição dos tecidos sadios em comparação com os regimes tradicionais. A ideia, portanto, foi adicionar tratamento local, seja cirurgia ou SBRT, a pacientes oligometastáticos.

Em 2018, Gomez *et al* apresentaram este estudo multicêntrico fase II randomizado, que incluiu pacientes com CPNPC e até três lesões metastáticas após quatro ciclos de qualquer tratamento sistêmico, que comparou seguir apenas com o tratamento sistêmico inicialmente proposto *versus* irradiar (SBRT) ou operar todas as lesões metastáticas existentes. Este estudo foi fechado precocemente após 49 pacientes pelo benefício inquestionável da terapia local. Com um tempo mediano de seguimento de 38,8 meses, o benefício de sobrevida livre de doença (SLD) foi duradouro, com mediana de 14,2 meses *versus* 4,4 meses no grupo controle ($p=0,022$), independentemente da biologia molecular do tumor. O tratamento com SBRT nas metástases (92% dos pacientes foram submetidos

à SBRT), associado ao tratamento sistêmico, aumentou a sobrevida mediana de 17 para 41,2 meses ($p=0,017$), quando comparado ao tratamento sistêmico isolado. Não houve aumento de toxicidade de grau 3⁵.

Este foi o primeiro de diversos estudos publicados posteriormente, todos demonstrando benefício em incluir o tratamento local na doença oligometastática. Um ano após esta publicação, é apresentado o COMET Trial, com um modelo parecido de randomização, porém incluindo até cinco lesões metastáticas e não específico para câncer de pulmão, já que incluiu ainda mama, próstata e tumores colorretais, mas demonstrando a mesma proporção de benefício, tanto em SLD como em SG⁶.

Após algumas críticas ao estudo de Gomez *et al*, pelo fato de não ter estratificado o perfil molecular desses pacientes e ter incluído qualquer tipo de tratamento sistêmico, foram apresentados estudos específicos para pacientes com mutação de EGFR, pacientes idosos em imunoterapia isolada e, mais recentemente, pacientes com rearranjos do gene ALK.

O PEMBRO-RT, estudo de fase II comparando pembrolizumabe isolado *versus* pembrolizumabe associado a SBRT, no qual 96% dos pacientes tinham PD-L1 maior que 1%, mostrou benefício em sobrevida global (SG), cuja mediana passou de 7,6 meses para 19,2 meses no grupo combinado⁷. Em combinação dos inibidores de tirosina-quinase, o SINDAS Trial TKI-SBRT, um estudo de fase III comparando EGFR TKI isolado *versus* EGFR TKI associado a SBR mostrou benefício de sobrevida livre de progressão (SLP), com medianas de 8,9 meses e 17,4 meses para o grupo sem e com SBRT, respectivamente ($p=0,042$), e dobrando a SG em três anos ($p=0,004$)⁸.

Em 2023, foi apresentado na World Conference Lung Cancer o estudo BRIGHSTAR, avaliando o benefício da adição de SBRT em pacientes com CPNPC com rearranjos de ALK positivo. A randomização foi feita entre usar brigatinibe isolado *versus* brigatinibe com SBRT, sendo permitidas mais de três lesões metastáticas. Ainda sem dados de SG, a SLP em três anos aumentou de 47% para 66% com a adição do tratamento local⁹.

É importante ressaltar que todos esses estudos foram desenhados para pacientes oligometastáticos, não com oligoprogressão. É comum a confusão de conceitos. Os pacientes que mais se beneficiam do tratamento local são aqueles que recebem tratamento local nos sítios originalmente acometidos. Os que recebem tratamento local apenas na oligoprogressão terão a metade do benefício de SLP e de SG daqueles que são consolidados no início. Quanto à definição de dose da radioterapia, a escolha se dá de acordo com o sítio acometido, porém são exigidas doses ablativas com BED (dose biologicamente efetiva) mínima de 75Gy. Os protocolos de dose mais frequentemente utilizados variam de 30Gy a 50Gy, aplicados em uma a cinco frações.

MENSAGEM FINAL

O estudo de Gomez *et al* e diversos trabalhos em andamento corroboram o benefício de adicionar um tratamento local aos pacientes com doença oligometastática, objetivando à mudança da história natural da doença com adiamento do início de novas linhas de tratamento sistêmico, resultando em ganhos de qualidade de vida e de prolongamento do tempo de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10.
2. Brierley JD (ed.). TNM classification of malignant tumours, 8th edition. New Jersey (USA): Wiley Blackwell; 2016.
3. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL *et al*. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(1):44-54.
4. Benedict SH, Yenice KM, Followill D *et al*. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010;37(8):4078-101.
5. Gomez DR, Tang C, Zhang J *et al*. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol*. 2019;37(18):1558-65.
6. Palma DA, Olson R, Harrow S *et al*. SABR-COMET-TRIAL: stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2830-8.
7. Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F *et al*. Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1276-82.
8. Li Zhang, Young P, Chen Y *et al*. Concomitant SBRT and EGFR-TKI *versus* EGFR-TKI alone for oligometastatic NSCLC: a multicenter phase II study. *J Natl Cancer Inst*. 2023;115(6):742-8.
9. Elamin Y, Gandhi S, Saad M *et al*. BRIGHTSTAR local consolidative therapy with brigatinib in tyrosine kinase inhibitor-naïve ALK-rearranged metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2023;18(11):S96.



DOC

GBOT
Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica