

## COMISSÃO CIENTÍFICA



**Carlos Gil**  
*Oncologista Clínico*  
*Oncoclínicas RJ*



**Clarissa Mathias**  
*Oncologista Clínica*  
*NOB - Oncoclínicas BA*



**Mariana Lalon**  
*Oncologista Clínica*  
*CPO - Oncoclínicas SP*

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



**Luiz Flavio Coutinho**  
*Oncologista Clínico*  
*Oncoclínicas MG*



**Flavia Amaral Duarte**  
*Oncologista Clínica*  
*Oncoclínicas MG*



**Luiz Fernando Ferreira Pereira**  
*Pneumologista*  
*Oncoclínicas MG*



**Breno Bastos**  
*Oncologista Clínico*  
*Oncoclínicas MG*

## TEMA: CÂNCER DE PULMÃO / TABAGISMO

# PACIENTES NÃO TABAGISTAS OU EX-FUMANTES, COM CÂNCER DE PULMÃO, TÊM 32% MENOS RISCO DE MORRER DA DOENÇA, INDICA ESTUDO

*O ECOG-ACRIN 1505, que avaliou a adição do bevacizumabe à quimioterapia adjuvante, é o primeiro estudo de fase III que também analisou o hábito de fumar em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC).*

A ligação entre o uso do tabaco e o desenvolvimento do câncer já é bem conhecida e tem vasta literatura a respeito. O hábito de fumar continua responsável pela maior parte das mortes relacionadas a câncer, com 1,80 milhão de óbitos no ano passado apenas com a neoplasia pulmonar, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Cânceres de boca, de laringe e de bexiga, entre outros, também são associados ao hábito de fumar. O efeito do tabaco não se limita apenas ao risco de desenvolver câncer, mas em pacientes com a doença já diagnosticada ele impacta na eficácia do tratamento. No Brasil, só em 2020, o câncer de pulmão também foi o responsável pelo maior número de mortes, contabilizando 35,2 mil.

A novidade vem da análise planejada dos dados do estudo ECOG-ACRIN 1505, que foi conduzido para determinar se a adição do bevacizumabe à quimioterapia adjuvante seria capaz de melhorar a sobrevida global para os pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) em estágio inicial.

Foram avaliados 1.501 pacientes e 99,8%, 95%, 94%, 93% e 93% responderam ao questionário na linha de base, aos 3, 6, 9 e 12 meses, respectivamente. Noventa por cento deles relataram uma história atual ou anterior de tabagismo. Além disso, 60% daqueles declarados não fumantes no momento da inclusão no estudo relataram ter fumado após o diagnóstico (antes da randomização) e 1% deles afirmou ter fumado nos 12 meses do estudo.

Flávia Amaral Duarte, oncologista clínica da Oncoclínicas MG, comenta a importância desse tipo de avaliação: “A análise realizada com a população do estudo ECOG-ACRIN 1505 nos permite conhecer o comportamento dos pacientes diante do diagnóstico do câncer de pulmão e o impacto negativo do tabagismo em desfechos como sobrevida global e toxicidade”, comenta a especialista. “Dados prévios já demonstravam que a manutenção do tabagismo, mesmo após o diagnóstico de câncer de pulmão, correlacionava-se à piora da performance clínica e, até mesmo, à redução da sobrevida global. Entretanto, tais evidências eram baseadas, em grande parte, em estudos retrospectivos.” O estudo avaliou pacientes com potencial curativo, em que a sobrevida livre em cinco anos varia entre 25% e 90% após a cirurgia.

A importância de estudos como o ECOG-ACRIN 1505, como suporte às iniciativas e campanhas para o combate ao tabagismo, também foi destacada pelos oncologistas Luiz Flavio Coutinho e Breno Bastos, da Oncoclínicas MG. “Pacientes não tabagistas e os que cessaram o tabagismo após o diagnóstico tiveram melhores resultados se comparados aos pacientes tabagistas ativos, com aumento da sobrevida global”, afirmou Coutinho. Para Bastos, os dados

comprovam que “o tabagismo permaneceu um preditor independente de sobrevida global em um modelo multivariável de Cox após o ajuste para outros fatores prognósticos conhecidos”, acrescentando que houve uma redução do risco de morte de 32% quando foram comparados pacientes não tabagistas e pacientes ex-tabagistas. “E houve redução do risco de morte de 46% quando comparados pacientes que nunca fumaram com pacientes fumantes ativos.”

Já o desfecho primário do ECOG-ACRIN 1505, que avaliou a adição de bevacizumabe à quimioterapia adjuvante, não foi o esperado. “Infelizmente, o uso de bevacizumabe associado à quimioterapia baseada em platina não levou ao aumento de sobrevida global em pacientes com diagnóstico de carcinoma de não pequenas células de pulmão em estágio inicial submetidos a ressecção cirúrgica”, afirmou Flávia. Coutinho acrescenta, ao comentar sobre o desfecho primário não atingido, que “o estudo não conseguiu comprovar a eficácia do bevacizumabe nessa população de pacientes, deixando claro que o mais importante para o desfecho principal de sobrevida global é o hábito tabágico do paciente durante o tratamento”.

## CAMPANHA DE COMBATE AO TABAGISMO

Embora a associação entre tabagismo e câncer de pulmão seja bastante difundida, estudos como o ECOG-ACRIN 1505 reforçam que é fundamental orientar os pacientes sobre a importância de parar de fumar como estratégia auxiliar do tratamento. O Grupo Oncoclínicas lançou recentemente um programa de cessação de tabagismo, começando por Belo Horizonte.

“O programa é essencial para a prevenção e o tratamento do tabagismo. Todos os fumantes devem ser encaminhados para programas de cessação, incluindo aqueles ainda sem doenças, como por exemplo os pacientes em protocolos de triagem de câncer”, comentou Luiz Fernando Ferreira Pereira, pneumologista da Oncoclínicas e organizador do Programa de Cessação do Tabagismo do Grupo Oncoclínicas.

“O tratamento do tabagismo é baseado na força de vontade e determinação do paciente, no apoio comportamental, com pelo menos sete consultas ou sessões em grupo, e no uso de medicamentos de primeira linha, como reposição de nicotina, bupropiona e vareniclina. O tratamento do tabagismo é custo-efetivo e os medicamentos raramente têm efeitos colaterais graves.”

A boa relação médico-paciente, para a eficácia da iniciativa, é destacada pelo especialista. “É a base de toda consulta e pode ajudar os pacientes a entender melhor os riscos das doenças relacionadas ao tabaco e principalmente os benefícios da cessação do tabagismo”, disse Pereira, acrescentando que cessar o tabagismo reduz o risco de dezenas de tipos de câncer, pode aumentar a resposta ao tratamento e reduzir os riscos de um novo câncer ou de metástases.

Para Coutinho, esse relacionamento pode ser determinante no tratamento. “Uma vez que os pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão de não pequenas células são bem orientados quanto ao hábito tabágico e seus desfechos relacionados durante o tratamento, consegue-se maior adesão à cessação do tabagismo, visando a proporcionar melhores resultados finais.”

Na prática clínica, comenta o oncologista Bastos, as reações dos pacientes quando diagnosticados com câncer de pulmão são as mais variadas possíveis. “Temos aqueles que inicialmente negam que a doença possa ter sido causada pelo cigarro e os que reconhecem que possa ser o cigarro o causador de tudo e cessam o tabagismo imediatamente. E há ainda aqueles que sabem que o cigarro é o grande responsável e diminuem

a carga tabágica na tentativa de eliminar o vício, sem, entretanto, conseguir largar o hábito de fumar.” De qualquer forma, pontua o oncologista, o trabalho multidisciplinar pode dar resultado, auxiliando o paciente a interromper esse hábito. “Com apoio das equipes de psicologia, nutrição e fisioterapia, trabalhamos com esse paciente com o objetivo de que ele não fume mais.”

O lançamento pelo Grupo Oncoclínicas de um programa de cessação de tabagismo também é destacado por Coutinho. “É uma iniciativa muito bem-vinda e válida, uma vez que o momento exato para a cessação do tabagismo é sempre imediato.” Ele acrescenta que dados como os do estudo ECOG-AGRIN fornecem argumentos mais palpáveis para trabalhar com os pacientes. “E também nos servem como argumentos junto aos mais jovens (uma vez que temos o início do tabagismo em idades bem precoces, momento de maior vulnerabilidade e pressões da sociedade) para que não iniciem essa má prática.”

## REFERÊNCIA DESTE ARTIGO

### VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Smoking Behavior in Patients With Early-Stage NSCLC: A Report From ECOG-ACRIN 1505 Trial. Steuer CE, et al. J Thorac Oncol. 2021:S1556-0864(21)00026-5.

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556-0864\(21\)00026-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556-0864(21)00026-5)



### EXPEDIENTE:

#### Publisher

Simone Simon

#### Editora e jornalista responsável

Daniela Barros (Mtb-SP: 39.311)

#### Curadoria

Sensu Comunicação - Moura Leite Netto

#### Reportagens

Jiane Carvalho  
Mariana Lenharo  
Martha San Juan França

#### Marketing Médico Oncoclínicas

Anna Carolina G. Cardim Azevedo  
Débora Castro Giraldi  
Renata Canuta Tenório

#### Arte e diagramação

Paulo Henrique Azevedo Stabelino

#### Mídias digitais

Ana Florípes Mendonça

#### Revisão

Patrícia Cueva  
Renata Lopes Del Nero

## ESTUDOS EM DESTAQUE

**Veja abaixo o resumo de pesquisas multidisciplinares relevantes no mês para o aprofundamento nos temas:**

**Tratamento sistêmico** - **Nivolumabe de primeira linha associado com ipilimumabe combinado com dois ciclos de quimioterapia em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CheckMate 9LA): um ensaio de fase III, aberto, internacional e randomizado.**

Ensaio clínico randomizado e aberto de fase III realizado em 103 hospitais de 19 países investigou a eficácia da adição de dois ciclos de quimioterapia à combinação composta por nivolumabe de primeira linha associado ao ipilimumabe para pacientes com câncer avançado de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Entre 24 de agosto de 2017 e 30 de janeiro de 2019, 1.150 pacientes foram inscritos, dos quais 719 (62,5%) designados aleatoriamente para nivolumabe mais ipilimumabe com dois ciclos de quimioterapia ou quatro ciclos de quimioterapia isolada. O trabalho mostrou que o nivolumabe associado ao ipilimumabe com dois ciclos de quimioterapia proporcionou uma melhora significativa na sobrevida geral em comparação com a quimioterapia isolada e apresentou um perfil de risco-benefício favorável. Esses dados, segundo os autores, apoiam esse regime como uma nova opção de tratamento de primeira linha para pacientes com CPNPC avançado.

*Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2):198-211.*

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30641-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30641-0/fulltext)

**Tratamento sistêmico** - **Nivolumabe de primeira linha associado com ipilimumabe no mesotelioma pleural maligno irressecável (CheckMate 743): um estudo aberto de fase III, multicêntrico e randomizado.**

Em recorte do CheckMate com pacientes com mesotelioma pleural maligno irressecável, esse estudo de fase III, multicêntrico e randomizado reuniu um total de 605 pacientes, que foram aleatoriamente designados para nivolumabe mais ipilimumabe (n = 303) ou quimioterapia (n = 302). As taxas de sobrevida global em dois anos foram de 41% no grupo nivolumabe mais ipilimumabe e de 27% no grupo de quimioterapia. Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3-4 foram relatados em 91 (30%) dos 300 pacientes tratados com nivolumabe mais ipilimumabe e em 91 (32%) dos 284 tratados com quimioterapia. Três (1%) mortes relacionadas ao tratamento ocorreram no grupo nivolumabe mais ipilimumabe (pneumonite, encefalite e insuficiência cardíaca) e uma no grupo de quimioterapia, por mielossupressão. Os autores concluem que nivolumabe mais ipilimumabe proporcionou melhorias significativas e clinicamente significativas na sobrevida geral em comparação com a quimioterapia padrão, apoiando o uso desse regime de primeira linha para MPM não ressecável e não tratado anteriormente.

*Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):375-386.*

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32714-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32714-8/fulltext)





**Tratamento sistêmico** - Durvalumabe, com ou sem tremelimumabe, associado a platina-etoposídeo comparado com platina-etoposídeo sozinho no tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células pequenas em estágio avançado (CASPIAN): resultados atualizados de um ensaio clínico aberto de fase III, randomizado e controlado.

Estudo aberto de fase III, randomizado e controlado (CASPIAN), no qual 805 pacientes foram designados aleatoriamente para receber durvalumabe associado com tremelimumabe e platina-etoposídeo (268), durvalumabe mais platina-etoposídeo (268) e platina-etoposídeo (269). Os autores concluíram que durvalumabe de primeira linha mais etoposídeo de platina mostrou melhora sustentada da sobrevida global em comparação com etoposídeo de platina, mas a adição de tremelimumabe a durvalumabe mais etoposídeo de platina não melhorou significativamente os resultados em comparação com etoposídeo de platina. Esses resultados apoiam o uso de durvalumabe mais etoposídeo de platina como um novo padrão de tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células pequenas em estágio avançado (ES-SCLC).

Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):51-65.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30539-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30539-8/fulltext)



**Tratamento sistêmico** - Eficácia de osimertinibe associado com bevacizumabe comparado com osimertinibe em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células com mutação na variante T790M do gene EGFR previamente tratado com receptor de crescimento epidérmico – inibidor de tirosina quinase. Ensaio clínico de fase II, randomizado, do West Japan Oncology Group.

Nesse ensaio clínico randomizado de fase II com 81 pacientes com câncer avançado de pulmão de não pequenas células (CPNPC) e mutação em EGFR T790M, os autores demonstram que osimertinibe associado com bevacizumabe não prolonga a sobrevida livre de progressão e sobrevida geral em comparação com osimertinibe sozinho, embora os efeitos tóxicos tenham sido toleráveis. A conclusão é que, em pacientes com CPNPC com mutação EGFR T790M, osimertinibe mais bevacizumabe foi tolerável, mas não eficaz.

Akamatsu H, Toi Y, Hayashi H, Fujimoto D, Tachihara M, Furuya N, et al. Efficacy of Osimertinib Plus Bevacizumab vs Osimertinib in Patients With EGFR T790M-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor: West Japan Oncology Group 8715L Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Jan 7:e206758.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30539-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30539-8/fulltext)



**Tratamento sistêmico** - Terapia adjuvante direcionada para pacientes com câncer de pulmão com mutação no receptor do fator de crescimento epidérmico.

O ensaio ADAURA de fase III, que testou mesilato de osimertinibe adjuvante comparado com placebo em pacientes com estágio IB de câncer de pulmão de não pequenas células – com mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) –, mostrou, na recente reunião anual da American Society of Clinical Oncology (ASCO), que essa adição atingiu, inesperadamente (na opinião do autor), o seu desfecho primário de melhorar a sobrevida livre de doença (DFS).

Pennell NA. Adjuvant Targeted Therapy for Patients With Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2021 Feb 4.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2775934>



**Tratamento sistêmico - Segurança de G-CSF com quimiorradioterapia concomitante em câncer de pulmão de células pequenas em estágio limitado – análise secundária do CONVERT, ensaio de fase III, randomizado.**

O CONVERT é um estudo clínico de fase III, randomizado, que avalia a segurança de G-CSF (fatores estimuladores de colônias de granulócitos) com quimiorradioterapia concomitante em câncer de pulmão de células pequenas em estágio limitado. Esse trabalho é uma análise secundária com 487 pacientes. Os autores observaram que não houve evidência de que o G-CSF tenha causado mielotoxicidade diretamente. Por sua vez, a maioria dos pacientes iniciou o G-CSF devido ao maior risco de mielotoxicidade. O G-CSF manteve a intensidade da dose planejada e não houve efeito prejudicial na sobrevida. Concluiu-se que o G-CSF pode ser considerado uma medida de suporte nesse cenário.

Gomes F, Faivre-Finn C, Mistry H, Bezjak A, Pourel N, Fournel P, et al. Safety of G-CSF with concurrent chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer - Secondary analysis of the randomised phase 3 CONVERT trial. *Lung Cancer*. 2021 Jan 30;153:165-170.

[https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(21\)00043-X/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(21)00043-X/fulltext)



**Tratamento sistêmico - Camrelizumabe associado com carboplatina e pemetrexedo comparado com quimioterapia isolada em pacientes que receberam quimioterapia após diagnóstico de câncer de pulmão avançado não escamoso e de não pequenas células (CameL): um estudo de fase III randomizado, aberto e multicêntrico.**

Nesse estudo randomizado, aberto, multicêntrico, de fase III (CameL), realizado em 52 hospitais na China com 713 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), não escamoso, sem EGFR e alteração de ALK, demonstrou-se uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão com camrelizumabe mais carboplatina e pemetrexedo quando comparado com quimioterapia isolada, em todos os pacientes. Esse resultado apoia a combinação camrelizumabe, carboplatina e pemetrexedo como uma opção de tratamento de primeira linha para esse grupo de pacientes. O ensaio está sendo continuado para coletar resultados de longo prazo em todos os pacientes, e serão realizados testes estatísticos confirmatórios para sobrevida livre de progressão na população PD-L1-positiva.

Zhou C, Chen G, Huang Y, Zhou J, Lin L, Feng J, Wang Z, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec 18:S2213-2600(20)30365-9.

[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30365-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30365-9/fulltext)



**Tratamento sistêmico - Tosse seca progressiva em paciente com adenocarcinoma pulmonar com rearranjo em ROS1 e submetido à terapia com crizotinibe.**

Relato de caso de um homem de 69 anos com história de tabagismo e queixas de dor nas costas e tosse há duas semanas que apresentou massa pulmonar com múltiplas linfadenopatias (N3) na tomografia computadorizada (TC) de tórax. Os resultados de cintilografia óssea e ressonância magnética cerebral mostraram múltiplos focos metastáticos. Uma biópsia foi realizada e o laudo patológico mostrou um adenocarcinoma de pulmão pouco diferenciado, com rearranjo em ROS1 identificado por coloração imunohistoquímica. O paciente recebeu ceritinibe. O tumor, assim como as lesões metastáticas ósseas e cerebrais, diminuiu de tamanho. O ceritinibe foi então alterado para crizotinibe. O reembolso do crizotinibe como terapia de primeira linha foi aprovado pelo Sistema Nacional de Seguro de Saúde de Taiwan.

Chu CY, Er HR, Lin CC. Progressive Dry Cough in a Patient With ROS1-Rearranged Lung Adenocarcinoma Undergoing Crizotinib Therapy. *JAMA Oncol*. 2021 Jan 1;7(1):124-125.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2771004>



### Quimiorradioterapia - Justificativa para quimiorradioterapia concomitante para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células em estágio III.

Essa é uma revisão de dois grandes estudos randomizados de fase III e metanálises que demonstram a superioridade de quimiorradioterapia concomitante definitiva (cCRT) para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células em estágio III sobre a sequencial (sCRT). No entanto, a eficácia da cCRT vem acompanhada do aumento da toxicidade aguda em comparação ao tratamento sequencial. Apesar do aumento de toxicidade, os autores apontam que a cCRT pode auxiliar na criação de estratégias abrangentes para permitir que os pacientes recebam benefícios potencialmente curativos de tratamentos como a imunoterapia, bem como minimizar os riscos relacionados ao tratamento. A conclusão é que a combinação de avanços em cCRT e com drogas imunológicas levou a uma era de tratamentos emergentes para CPNPC de estágio III irressecável. Agora, definem os pesquisadores, é possível oferecer rotineiramente uma estratégia de tratamento com intenção radical mais eficaz, baseada em evidências.

Conibear J; AstraZeneca UK Limited. Rationale for concurrent chemoradiotherapy for patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2020 Dec;123(Suppl 1):10-17.

<https://www.nature.com/articles/s41416-020-01070-6>



## INDIVIDUALIZAÇÃO DE TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS EGFR+

### CASO CLÍNICO

Paciente do gênero feminino, 64 anos, asiática, sem histórico de tabagismo. Comorbidades prévias: hipertensão arterial sistêmica e hiperlipidemia, ambas controladas por medicamentos. Apresenta-se com diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão estágio IV, com mutação pontual no éxon 21 do EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico). Clinicamente, a paciente não apresenta limitações para atividades diárias.

Optado por iniciar tratamento de primeira linha com ramucirumabe 10 mg/Kg endovenoso a cada 2 semanas e erlotinibe 150 mg via oral ao dia.

Apresentou boa tolerância ao tratamento proposto, com evolução para rash grau 2 que foi tratado com esteroides, antifúngicos e antibióticos, além de paroníquia grau 2, manejada com aplicação tópica de antifúngicos.

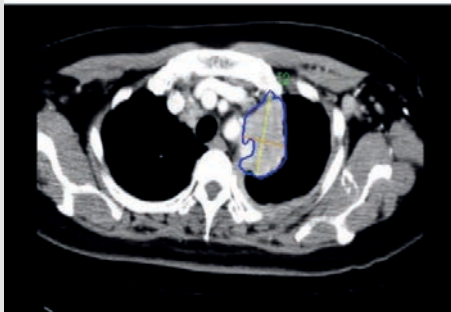
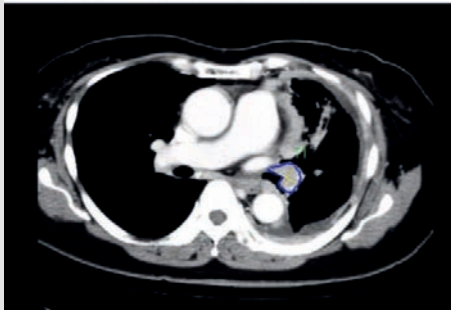
A paciente atingiu resposta parcial após cerca de 40 dias do início do tratamento (Figura 1). O tratamento foi mantido por 21 meses, quando houve progressão de doença hepática, o status de T790M foi avaliado por meio de biópsia líquida com Guardant 360, revelando a presença da mutação de resistência.

A referida paciente recebeu tratamento de segunda linha com osimertinibe por 10,2 meses, o qual permaneceu até o momento da publicação do caso clínico em 2019.

*Contextualizando a indicação da combinação de erlotinibe e ramucirumabe no tratamento de câncer de pulmão não pequenas células, metastático, com mutações ativadoras do EGFR*

## BASELINE

Soma dos diâmetros = 80 mm



## MELHOR RESPOSTA

Soma dos diâmetros = 31 mm

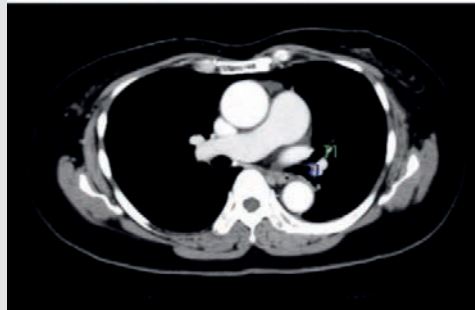


Figura 1: Avaliação radiológica no baseline e aos 40 dias após o início do tratamento, quando houve a melhor resposta.

O câncer de pulmão é a segunda neoplasia mais frequente no mundo – excetuando-se o câncer de pele não melanoma – e a primeira causa de morte relacionada a câncer, conforme dados divulgados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2020<sup>1</sup>. No Brasil, é a terceira neoplasia mais comum em homens e a quarta em mulheres<sup>2</sup>.

O tratamento de pacientes com câncer de pulmão depende do tipo histológico (não pequenas células – >80%, versus pequenas células), estadiamento do tumor, características moleculares e avaliação do perfil clínico do paciente. Aqueles pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC) em estágio I, II ou III são geralmente tratados com

intenção curativa, tendo como pilares a cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou uma abordagem de modalidade combinada. A imunoterapia pode fazer parte da estratégia de tratamento para alguns com doença em estágio III irrissecável. No entanto, cerca de 55% dos pacientes com NSCLC estão em fase metastática (ECIV) no momento do diagnóstico, com taxa de sobrevida em cinco anos de apenas 6%. O tratamento sistêmico geralmente é indicado e, sempre que possível, o tumor deve ser avaliado para a presença de uma mutação-alvo nesse cenário.

No contexto de NSCLC ECIV, a utilização de um medicamento direcionado para uma mutação alvo identificada resultou em eficácia terapêutica significativa, associada à redução de toxicidade, quando comparado ao tratamento com quimioterapia padrão. A avaliação de mutações alvo, portanto, tornou-se padrão na investigação diagnóstica dessa condição, e as informações resultantes são úteis na escolha do tratamento inicial do paciente (quimioterapia versus droga alvo)<sup>3</sup>.

As mutações na sequência da tirosina quinase (TK) no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) nas neoplasias de pulmão estão associadas ao aumento da sensibilidade desses tumores a drogas que inibem a atividade

da quinase do EGFR<sup>4</sup>. Essas mutações ocorrem em células neoplásicas dentro de genes que codificam proteínas essenciais para o crescimento e sobrevivência celular. As mutações do EGFR são observadas em aproximadamente 20% dos adenocarcinomas de pulmão nos Estados Unidos, Europa, assim como na população brasileira e ocorrem com mais frequência em mulheres e não fumantes. Em populações asiáticas, a incidência de mutações EGFR é substancialmente maior, com cerca de 40-55% de prevalência. O uso de inibidores de tirosina quinase (TKIs) de EGFR é baseado na detecção dessas mutações por meio de biópsias de tecido ou de biópsias líquidas. No NSCLC avançado, a presença de uma mutação no EGFR confere um prognóstico mais favorável e prevê fortemente a sensibilidade a TKIs EGFR, como erlotinibe, gefitinibe, afatinibe, dacomitinibe e osimertinibe e, portanto, a terapia direcionada deve ser usada antes da quimioterapia e imunoterapia em NSCLC EGFR-positivo. Noventa por cento das mutações do EGFR compreendem uma deleção do éxon 19 (ex19del) ou uma mutação de substituição no éxon 21 (Leu858Arg). O grau de benefício pode diferir por tipo de mutação, com maior benefício de EGFR TKIs em pacientes que têm a deleção do éxon 19.

Apesar do osimertinibe demonstrar benefício de sobrevida em relação aos TKIs de primeira geração (erlotinibe e gefitinibe), inclusive com dados de ação em metástases de sistema nervoso central (SNC), explorar outras estratégias pode ser interessante, visto que, até o momento, não há uma opção clara para o tratamento subsequente após a resistência adquirida ao osimertinibe. Importante considerar que cerca de 30-60% dos pacientes cuja doença progride a um TKI de primeira ou segunda geração irá adquirir, como mecanismo de resistência a mutação do T790M, que é sensível ao osimertinibe.

Na busca de um melhor sequenciamento para o tratamento desses pacientes, estudos pré-clínicos demonstraram ser interessante o bloqueio concomitante das vias do EGFR e do fator de crescimento endotelial (VEGF)<sup>5</sup>.

As vias do VEGF e do EGFR representam dois alvos clinicamente validados para NSCLC, e há forte base biológica para abordagens terapêuticas direcionadas a ambos nessa doença. Essas vias estão inter-relacionadas, pois o VEGF é conhecido por ser regulado negativamente pela inibição de EGFR por meio do fator indutor de hipóxia. Além disso, a resistência adquirida a inibidores de EGFR está associado a níveis aumentados de VEGF, e a inibição dupla de

VEGF-EGFR demonstrou atividade na presença de doença resistente ao TKI EGFR<sup>6</sup>.

Alguns estudos exploraram a combinação de erlotinibe com bevacizumabe. O estudo BeTa, fase 3, randomizado, analisou o benefício da adição de bevacizumabe ao erlotinibe após progressão ao tratamento de primeira linha para NSCLC avançado<sup>7</sup>. O desfecho primário de sobrevida global (OS) não foi alcançado, no entanto, demonstrou-se benefício em sobrevida naqueles não tabagistas (N = 67; HR 0,44; 95% CI 0,21 – 0,94). Importante ressaltar que a mutação do EGFR não foi critério de inclusão para esse estudo. No ATLAS, foi avaliada a manutenção de bevacizumabe com erlotinibe ou placebo após quatro ciclos de quimioterapia e o antiangiogênico<sup>8</sup>. Houve benefício em sobrevida livre de progressão (PFS) naqueles que receberam bevacizumabe e erlotinibe (4,8 versus 3,7 meses; HR 0,71; 95% CI, 0,58 – 0,86; p < 0,001) com mutação do EGFR, porém sem tradução em ganho de OS.

Mais recentemente, dois estudos avaliaram a combinação de erlotinibe com bevacizumabe versus erlotinibe monoterapia na primeira linha de tratamento, ambos na população asiática. O JO25567 foi um estudo de fase 2, que apresentou aumento de PFS na população que

recebeu o antiangiogênico em associação ao TKI (16 versus 9,7 meses; HR 0,54; 95% CI 0,36 – 0,79; p = 0,0015)<sup>9</sup>. O NEJ026, um estudo fase 3, apresentou ganho em PFS (16,9 versus 13,3 meses; HR 0,605; 95% CI 0,417 – 0,877; p = 0,016)<sup>10</sup>. No entanto, na atualização de dados, não houve benefício em OS (50,7 versus 46,2 meses; HR 1,0; 95% CI 0,68 – 1,48)<sup>11</sup>.

O ramucirumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano, que visa seletivamente ao VEGFR2, bloqueando, conseqüentemente, a sinalização mediada por VEGFA, VEGFC e VEGFD no NSCLC. Assim, o ramucirumabe tem potencial de atividade antitumoral mais ampla do que os inibidores de VEGFA, como o bevacizumabe. De acordo com esse racional, o estudo RELAY, avaliou o papel do ramucirumabe associado erlotinibe na primeira linha de tratamento de pacientes com NSCLC metastático, EGFR mutado, com base em mutação ex19del ou Leu858Arg documentada previamente à inclusão no protocolo<sup>12</sup>. RELAY foi um estudo fase 3, multicêntrico, duplo-cego, que randomizou 449 pacientes para receber ramucirumabe e erlotinibe (n = 224) versus erlotinibe em monoterapia (n = 225). A presença de metástases em SNC foi um critério de exclusão. O desfecho primário era PFS e os secundários eram OS, taxa de resposta

objetiva (ORR), DoR (duração de resposta), segurança, toxicidade e qualidade de vida. As características dos pacientes foram bem balanceadas entre os braços do estudo, com cerca de 20% dos pacientes de raça branca, o que denota uma população mais heterogênea quando comparado aos estudos realizados anteriormente com a combinação de VEGF/EGFR. Com um seguimento mediano de 20 meses, houve incremento de 7 meses na PFS e 41% de redução do risco de progressão no grupo que recebeu o ramucirumabe. Apesar de, historicamente, pacientes com mutação pontual do éxon 21 que receberam TKI EGFR como agente único apresentarem menor benefício de PFS quando comparados àqueles com deleção do éxon 19, no estudo RELAY, esse benefício foi estendido para todos os subgrupos pré-definidos (éxon19del e mutação do L858R).

A exposição ao tratamento com anti-angiogênico apresentou eventos adversos esperados como: hipertensão, proteinúria e sangramento. No entanto, a taxa de descontinuidade de tratamento foi similar entre os grupos. Até o presente momento, os dados de OS são imaturos. Em recente atualização sobre qualidade de vida não houve piora deste desfecho com a combinação de ramucirumabe e erlotinibe, mesmo com



aplicações endovenosas a cada 2 semanas do antiangiogênico<sup>13</sup>.

Diante dos dados discutidos, uma das estratégias que poderia ser adotada é a escolha de ramucirumabe e erlotinibe na primeira linha de tratamento, reservando a indicação de osimertinibe na segunda linha, na vigência de mutação do T790M, a qual ocorreu em 43% no braço de VEGF/EGFR e 47% dos pacientes com TKI monoterapia no estudo RELAY.

É fato que muitos foram os avanços nos cuidados dos pacientes com câncer de pulmão avançado EGFR mutado, porém ainda permanecem questionamentos como o melhor sequenciamento de tratamento. Apesar dos dados do FLAURA favorecerem claramente a indicação do osimertinibe em primeira linha<sup>14</sup>, é importante manter no radar outras estratégias como a combinação de VEGF/EGFR, quimioterapia e TKIs, visto que alguns pacientes irão derivar benefício dessas opções de tratamento e, ainda, poderão reservar a possibilidade de utilizar o osimertinibe em segunda linha (Figura 2).

Na tentativa da personalização e individualização de tratamento proposto a cada paciente, no caso clínico exposto, a paciente apresentava mutação do éxon 21 (L858R) do EGFR que está relacionada

a menor resposta aos TKIs, com mediana de PFS de 15 meses. No estudo RELAY, o ganho de PFS foi independente da mutação, com mediana de PFS de 19,4 meses e de 19,6 meses naqueles com mutação do éxon 21 e com deleção do éxon 19, respectivamente. Este dado difere da maior parte dos estudos que avaliaram o benefício dos TKIs no cenário de mutação do éxon 21, justificando a escolha pelo tratamento com ramucirumabe e erlotinibe no presente caso. Outro fator importante a ser considerado é a possibilidade de sequenciamento para osimertinibe no momento da progressão de doença. Como relatado neste caso, a paciente permaneceu em tratamento com ramucirumabe e erlotinibe por 21,6 meses até apresentar piora clínico-radiológica. O mecanismo de resistência ao erlotinibe se deu pelo desenvolvimento da mutação T790M, com benefício sequencial do TKI de terceira geração – osimertinibe, proporcionando maior tempo livre de exposição à quimioterapia. Quanto aos eventos adversos, a referida paciente apresentou perfil de toxicidade com reconhecimento precoce pela equipe assistente e com manejo otimizado, de forma semelhante aos dados publicados pelo estudo RELAY.

Houve uma grande evolução no conhecimento dos tumores de NSCLC com mutação ativadora

do EGFR, com maior direcionamento para personalização de tratamento e caracterização molecular mais precisa tanto no momento do diagnóstico quanto na progressão da doença. Há pouco tempo, os dados de tratamento com quimioterapia apresentavam ganhos de sobrevida

de 8-10 meses e, atualmente, com o advento dos TKIs, a sobrevida mediana é de 3-4 anos. No entanto, persistem muitos questionamentos quanto a escolha do melhor sequenciamento e análises de subgrupos que possam direcionar o tratamento ideal para cada paciente.

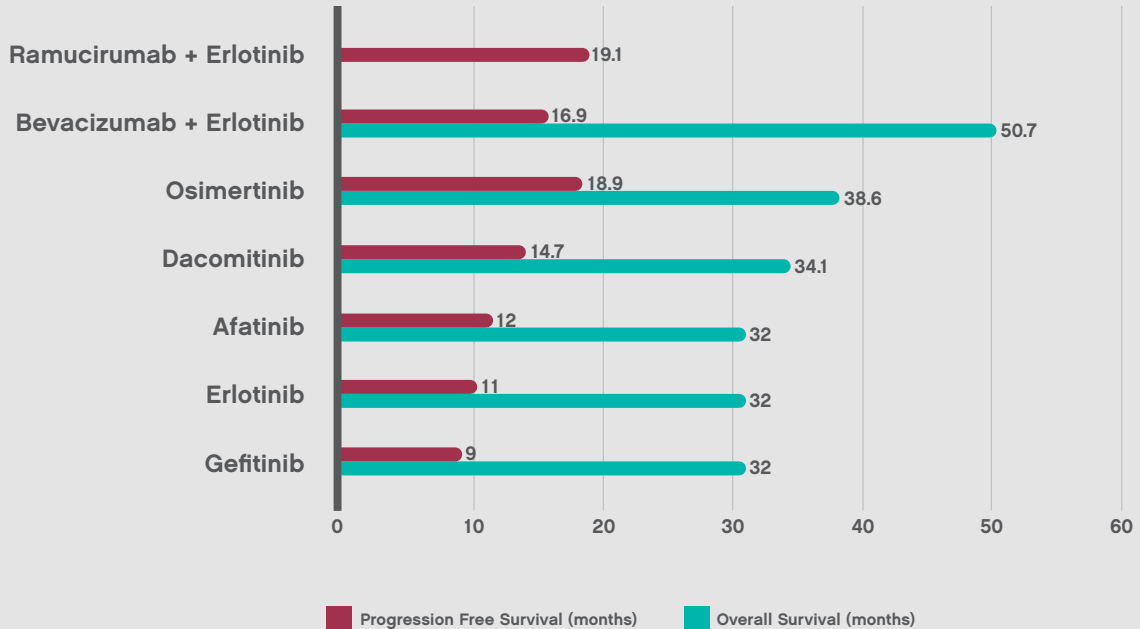


Figura 2: Opções de tratamento em primeira linha para NSCLC com mutação ativadora no EGFR.

## REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* Feb 4 2021;doi:10.3322/caac.21660
2. INCA. Instituto Nacional de Câncer. Accessed Abril, 2021. [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)
3. Kohno T, Nakaoku T, Tsuta K, et al. Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* Apr 2015;4(2):156-64. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.11.11
4. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst.* Mar 2 2005;97(5):339-46. doi:10.1093/jnci/dji055
5. Byers LA, Heymach JV. Dual targeting of the vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor pathways: rationale and clinical applications for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* Feb 2007;8 Suppl 2:S79-85. doi:10.3816/clc.2007.s.006
6. Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov.* Jun 2016;15(6):385-403. doi:10.1038/nrd.2015.17
7. Herbst RS, Ansari R, Bustin F, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* May 28 2011;377(9780):1846-54. doi:10.1016/s0140-6736(11)60545-x
8. Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* Nov 1 2013;31(31):3926-34. doi:10.1200/jco.2012.47.3983
9. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* Oct 2014;15(11):1236-44. doi:10.1016/s1470-2045(14)70381-x
10. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* May 2019;20(5):625-635. doi:10.1016/s1470-2045(19)30035-x

11. Maemondo M, Fukuhara T, Saito H, Furuy a N. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15):9506-9506. doi:10.1200/JCO.2020.38.15\_\_suppl.9506
12. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Dec 2019;20(12):1655-1669. doi:10.1016/s1470-2045(19)30634-5
13. Yoh K, Atagi S, Reck M, et al. Patient-reported outcomes in RELAY, a phase 3 trial of ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in untreated EGFR-mutated metastatic non-small-cell lung cancer. *Curr Med Res Opin*. Oct 2020;36(10):1667-1675. doi:10.1080/03007995.2020.1808781
14. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. Jan 11 2018;378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137

Eli Lilly do Brasil Ltda

Material destinado a prescritores e dispensadores de medicamentos. PP-RB-BR-0553. Abril/2021

---

O combate à covid-19 já virou um hábito.



Tenha uma  
alimentação  
saudável

Pratique  
atividade  
física

Visite  
regularmente  
seu médico e  
faça exames  
preventivos



# Que tal fazer o mesmo com o combate ao câncer?

O mundo mudou com a pandemia. Aproveite o clima de mudança para adotar hábitos que ajudem também na prevenção do câncer. **O Desafio dos 21 Dias Oncoclínicas é um convite e um estímulo.** Nele, você adota um novo hábito em sua rotina – beber mais água, por exemplo – e, ao final, terá a grata surpresa de vê-lo fazer parte do seu dia a dia. Informe-se e participe!



Leia o QR Code para  
mais informações sobre  
o **DESAFIO DOS 21 DIAS** ou  
visite [grupooncoclinicas.com](http://grupooncoclinicas.com)  
/movimentopelavida



 **oncoCLINICAS**

Sua vida. Nossa vida.

Responsável técnico: Dr. Bruno Lemos Ferrari | CRM-MG 26609



 JOURNAL

INSTITUTO  
 ONCOCLINICAS

TENHA ACESSO A TODAS AS EDIÇÕES DO OC JOURNAL,  
ENTREVISTAS, BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO E A  
MUITOS OUTROS CONTEÚDOS CIENTÍFICOS:



[www.grupooncoclinicas.com/ocjournal](http://www.grupooncoclinicas.com/ocjournal)



[www.simposiooc.com.br](http://www.simposiooc.com.br)

*\*Acesse também por meio do QR Code.*



Realização



Apoio



## SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510

2º andar | Itaim Bibi | São Paulo/SP

CEP: 04543-906 | Tel.: 11 2678-7474