

**Perspetivas sobre o CPNPC com *EGFR*  
com mutações e do tipo selvagem:  
adaptação dos avanços do tratamento  
na doença em fase avançada**

# Declaração de exoneração de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados podem ser discutidos pelo painel; estas situações podem refletir o estado de aprovação numa ou mais jurisdições*
- *O painel de apresentadores foi aconselhado pela USF Health e pela touchIME a garantir que divulgam quaisquer referências feitas a utilizações não rotuladas ou não aprovadas*
- *Não é feita nem está implícita qualquer recomendação pela USF Health ou pela touchIME de quaisquer produtos ou utilizações não aprovados através da menção a estes produtos ou utilizações nas atividades da touchIME*
- *A USF Health e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

# CPNPC com *EGFR* do tipo selvagem: avanços clínicos no panorama do tratamento do CPNPC com *EGFR* do tipo selvagem

**Dra. Helena Yu**

Memorial Sloan Kettering Cancer Center,  
Nova Iorque, NY, EUA



# Resumo do conteúdo do curso

## Módulo atual

1



---

**CPNPC com *EGFR* com mutações**

- Necessidades não satisfeitas
- Avanços mais recentes
- Conhecimentos práticos

2



---

**CPNPC com *EGFR* do tipo selvagem**

- Necessidades não satisfeitas
- Avanços mais recentes
- Conhecimentos práticos

3

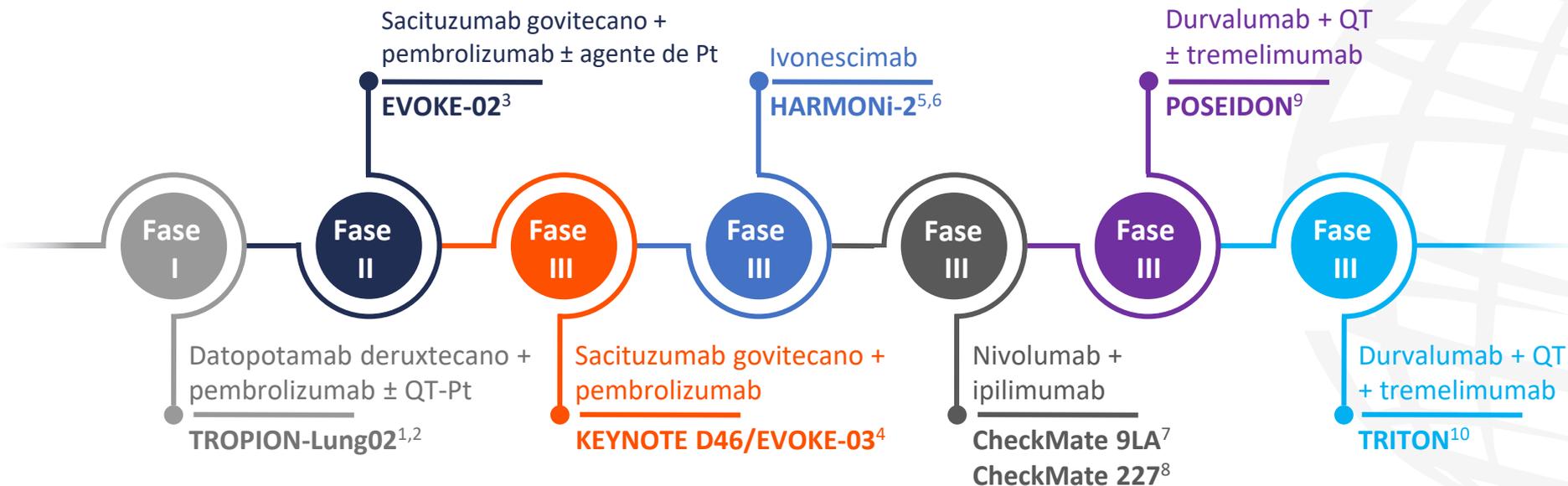


---

**Combinar tudo para obter cuidados ótimos**

- Gestão de doentes
- Panorama de biomarcadores
- Principais aprendizagens

# Principais ensaios clínicos de tratamentos de primeira linha para o CPNPC com *EGFR* do TS



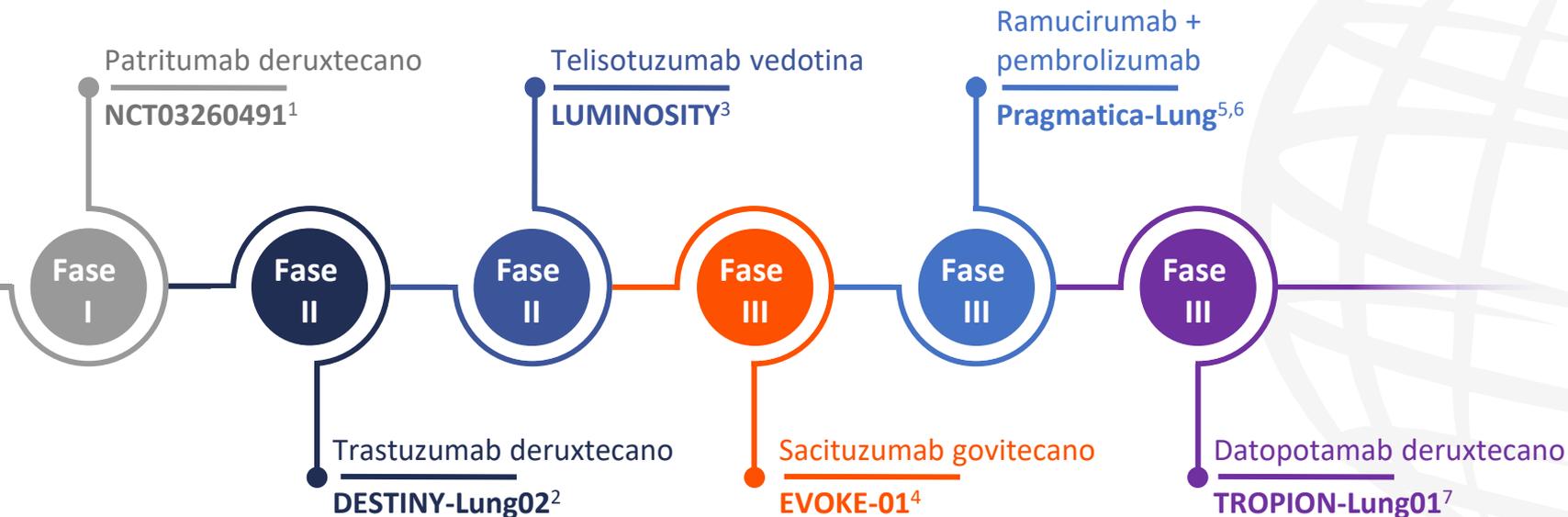
Outros ensaios em curso de tratamento de primeira linha com datopotamab deruxtecano nesta população do estudo incluem: AVANZAR (NCT05687266), TROPION-Lung07 (NCT05555732) e TROPION-Lung08 (NCT05215340). CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; *EGFR* do TS, recetor do fator de crescimento epidérmico do tipo selvagem; Pt, platina; QT, quimioterapia.

1. Levy BP, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):8617; 2. ClinicalTrials.gov. NCT04526691; 3. Patel JD, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):8592; 4. ClinicalTrials.gov. NCT05609968; 5. ClinicalTrials.gov. NCT05499390; 6. Ryan C. OnLive. Disponível em: <https://bit.ly/3Air5cA> (acedido a 10 de setembro de 2024); 7. Paz-Ares L, et al. *Lancet Oncol.*

2021;22:198–211; 8. Brahmer JR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;41:1200–12; 9. Johnson ML, et al. *J Clin Oncol.* 2022;41:1213–27; 10. Skoulidis F, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42

(Suppl. 16):TPS8655. Todos os ensaios clínicos podem ser pesquisados pelo número NCT. Disponíveis em: <https://beta.clinicaltrials.gov/> (acedido a 10 de setembro de 2024).

# Principais ensaios clínicos de tratamentos de segunda linha para o CPNPC com *EGFR* do TS



CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; *EGFR* do TS, recetor do fator de crescimento epidérmico do tipo selvagem.

1. ClinicalTrials.gov. NCT03260491; 2. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 3. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):103;

4. Paz-Ares LG, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42:2860–72; 5. Reckamp KL, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):TPS8657;

6. ClinicalTrials.gov. NCT05633602; 7. Ahn M-J, et al. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl. 2):S1305–6.

Todos os ensaios clínicos podem ser pesquisados pelo número NCT. Disponíveis em: <https://beta.clinicaltrials.gov/> (acedido a 10 de setembro de 2024).

# CPNPC com *EGFR* do tipo selvagem: conclusões dos dados mais recentes e estratégias de melhoria

**Dr. Aaron Lisberg**

Universidade da Califórnia,  
Los Angeles (UCLA)  
Los Angeles, CA, EUA



# Quimioimunoterapia: resultados a 5 anos



## CheckMate 9LA<sup>1</sup>

Ensaio de Fase III<sup>2</sup> de tratamento de primeira linha para CPNPC em estágio IV ou recorrente com *EGFR/ALK* do tipo selvagem, independentemente da expressão de PD-L1

### Nivolumab + ipilimumab + QT vs. QT

	N + I + QT n = 361	QT n = 358
<b>Aos 5 anos (seguimento mediano de 64,5 meses)</b>		
SG, %	18	11
SGm, meses	15,8	11,0
SLP, %	10	4
TRO, %	38	25
DmR, meses	12,4	5,6



## POSEIDON<sup>3</sup>

Ensaio de Fase III de tratamento de primeira linha para CPNPC em estágio IV com *EGFR/ALK* do tipo selvagem, independentemente da expressão de PD-L1

### Durvalumab + QT ± tremelimumab vs. QT

	D + QT + T	D + QT	QT
<b>Aos 5 anos (seguimento mediano de 63,4 meses)</b>			
<b>Não escamoso</b>	<b>n = 214</b>	<b>n = 209</b>	<b>n = 214</b>
SGm, meses	17,2	14,8	13,0
<b>Escamoso</b>	<b>n = 124</b>	<b>n = 128</b>	<b>n = 122</b>
SGm, meses	10,4	11,5	10,5

Benefício de SG a longo prazo com D + QT + T **mais pronunciado com histologia não escamosa** em comparação com histologia escamosa

Melhoria da SG **mais acentuada e significativa com o tratamento triplo em comparação com o tratamento duplo** na população não escamosa

**Não deverão ser efetuadas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.**

CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; DdR, duração da resposta; DmR, duração mediana da resposta; m, mediana; PD-L1, ligando de morte programada 1; QT, quimioterapia; SG, sobrevivência global; SLP, sobrevivência livre de progressão; TRO, taxa de resposta objetiva; TS, tipo selvagem.

1. Reck M, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):8560; 2. Paz-Ares L, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:198–211;

3. Peters S, et al. Apresentado em: ESMO Immuno-Oncology 2023, Geneva, Switzerland. 6–8 December 2023. LBA3.

# Quimioimunoterapia: resultados a 5 anos



## CheckMate 9LA<sup>1</sup>

Ensaio de Fase III<sup>2</sup> de tratamento de primeira linha para CPNPC em estágio IV ou recorrente com *EGFR/ALK* do tipo selvagem, independentemente da expressão de PD-L1

### Nivolumab + ipilimumab + QT vs. QT

	N + I + QT n = 361	QT n = 358
<b>Aos 5 anos (seguimento mediano de 64,5 meses)</b>		
SG, %	18	11
SGm, meses	15,8	11,0
SLP, %	10	4
TRO, %	38	25
DmR, meses	12,4	5,6

O seguimento alargado não revelou quaisquer novos sinais de segurança



## POSEIDON<sup>3</sup>

Ensaio de Fase III de tratamento de primeira linha para CPNPC em estágio IV com *EGFR/ALK* do tipo selvagem, independentemente da expressão de PD-L1

### Durvalumab + QT ± tremelimumab vs. QT

	D + QT + T	D + QT	QT
<b>Aos 5 anos (seguimento mediano de 63,4 meses)</b>			
<b>Não escamoso</b>	<b>n = 214</b>	<b>n = 209</b>	<b>n = 214</b>
SGm, meses	17,2	14,8	13,0
<b>Escamoso</b>	<b>n = 124</b>	<b>n = 128</b>	<b>n = 122</b>
SGm, meses	10,4	11,5	10,5
<b>AAG por todas as causas, %</b>	<b>45,8</b>	<b>40,7</b>	<b>35,1</b>
<b>AART graves, %</b>	<b>27,6</b>	<b>19,8</b>	<b>17,7</b>

O seguimento alargado não revelou quaisquer novos sinais de segurança

**Não deverão ser efetuadas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.** AAG, acontecimento adverso grave; AART, acontecimento adverso relacionado com o tratamento; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; DdR, duração da resposta; DmR, duração mediana da resposta; m, mediana; PD-L1, ligando de morte programada 1; QT, quimioterapia; SG, sobrevivência global; SLP, sobrevivência livre de progressão; TRO, taxa de resposta objetiva; TS, tipo selvagem.

1. Reck M, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):8560; 2. Paz-Ares L, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:198–211;
3. Peters S, et al. Apresentado em: ESMO Immuno-Oncology 2023, Geneva, Switzerland. 6–8 December 2023. LBA3.

# Quimioimunoterapia: resultados a 5 anos



## CheckMate 9LA<sup>1</sup>

Ensaio de Fase III<sup>2</sup> de tratamento de primeira linha para CPNPC em estágio IV ou recorrente com *EGFR/ALK* do tipo selvagem, independentemente da expressão de PD-L1

### Nivolumab + ipilimumab + QT vs. QT

	N + I + QT n = 361	QT n = 358
<b>Aos 5 anos (seguimento mediano de 64,5 meses)</b>		
SG, %	18	11
SGm, meses	15,8	11,0
SLP, %	10	4
TRO, %	38	25
DmR, meses	12,4	5,6

**Não deverão ser efetuadas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.** ALK, quinase do linfoma anaplástico; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; DdR, duração da resposta; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico;

KEAP1, proteína 1 associada ao ECH semelhante a Kelch; KRAS, homólogo do oncogene viral de sarcoma de rato Kristen; m, mediana; NES, não escamoso; PD-L1, ligando de morte programada 1; QT, quimioterapia; SG, sobrevivência global; SLP, sobrevivência livre de progressão; STK11, quinase serina/treonina 11; TRO, taxa de resposta objetiva; TS, tipo selvagem.

1. Reck M, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):8560; 2. Paz-Ares L, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:198–211; 3. Peters S, et al. Apresentado em: ESMO Immuno-Oncology 2023, Geneva, Switzerland. 6–8 December 2023. LBA3; 4. Skoulidis F, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):TPS8655; 5. ClinicalTrials.gov. NCT06008093. Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06008093> (acedido a 10 de setembro de 2024).



## POSEIDON<sup>3</sup>

Ensaio de Fase III de tratamento de primeira linha para CPNPC em estágio IV com *EGFR/ALK* do tipo selvagem, independentemente da expressão de PD-L1

### Durvalumab + QT ± tremelimumab vs. QT

	D + QT + T	D + QT	QT
<b>Aos 5 anos (seguimento mediano de 63,4 meses)</b>			
<b>Não escamoso</b>	<b>n = 214</b>	<b>n = 209</b>	<b>n = 214</b>
SGm, meses	17,2	14,8	13,0
<b>Escamoso</b>	<b>n = 124</b>	<b>n = 128</b>	<b>n = 122</b>
SGm, meses	10,4	11,5	10,5

### Ensaio de Fase III em curso: TRITON<sup>4</sup>

#### Durvalumab + QT + tremelimumab vs. pembrolizumab + QT

em doentes difíceis de tratar<sup>2</sup> com CPNPC metastático NES com *EGFR/ALK* do TS, com mutações *STK11* e/ou *KEAP1* e/ou *KRAS*

Data de conclusão primária: agosto de 2027<sup>5</sup>

# Ivonescimab: um anticorpo biespecífico PD-1/VEGF<sup>1</sup>



## HARMONi-2: ensaio de Fase III de ivonescimab vs. pembrolizumab (realizado na China)<sup>1,2</sup>

### População do ensaio

- CPNPCm ou localmente avançado<sup>1-3</sup>
- PD-L1 positivo<sup>1,2</sup> (TPS de PD-L1  $\geq$  1%)<sup>3</sup>
- *EGFR/ALK* do tipo selvagem<sup>1,2</sup>
- Sem tratamento sistémico prévio<sup>1,2</sup>
- ECOG PS 0 ou 1<sup>1,2</sup>
- Função adequada dos órgãos<sup>1,2</sup>

### Resultado de eficácia primária: SLP determinada por CRRI em ocultação<sup>2</sup>

- **Parâmetro de avaliação primário cumprido numa análise interina pré-especificada<sup>1</sup>**
- A monoterapia com ivonescimab demonstrou uma melhoria estatisticamente relevante e clinicamente significativa na SLP em comparação com a monoterapia com pembrolizumab<sup>1</sup>
- O benefício de SLP também foi observado em diferentes subgrupos, incluindo doentes com um TPS de PD-L1 1 a 49%, um TPS de PD-L1  $\geq$  50%, histologia escamosa, histologia não escamosa e outras características de alto risco<sup>1</sup>
- O perfil de segurança revelou-se controlável e consistente com os tratamentos destinados a inibir a PD-1 e o VEGF<sup>1</sup>



### Ensaio de Fase III em curso: HARMONi-3<sup>4</sup>

#### Ivonescimab para o tratamento de primeira linha de doentes com CPNPC metastático escamoso

Data de conclusão primária: setembro de 2027

CPNPCm, cancro do pulmão de não pequenas células metastático; CRRI, Comité de Revisão Radiográfica Independente; ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do European Cooperative Oncology Group); PD-1, proteína 1 de morte celular programada; PD-L1, ligando de morte programada 1; SLP, sobrevivência livre de progressão; TPS, pontuação de proporção do tumor; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.

1. Ryan C. OncoLive. Disponível em: <https://bit.ly/3Air5cA> (acedido a 31 de julho de 2024); 2. ClinicalTrials.gov. NCT05499390;

3. PR Newswire. Disponível em: <https://prn.to/3LUJEWV> (acedido a 10 de setembro de 2024); 4. ClinicalTrials.gov. NCT05899608.

Todos os ensaios clínicos podem ser pesquisados pelo número NCT. Disponíveis em: <https://beta.clinicaltrials.gov/> (acedido a 10 de setembro de 2024).

# CAF que visam TROP2 no contexto de tratamento de primeira linha



## EVOKE-02<sup>1</sup>

Ensaio de Fase II, com múltiplas coortes, de tratamento de primeira linha para CPNPC metastático sem alterações genómicas acionáveis

### Sacituzumab govitecano + pembrolizumab ± QT-Pt

Eficácia por histologia	TPS de PD-L1 ≥ 50%	TPS de PD-L1 < 50%
<b>Não escamoso</b>	<b>n = 18</b>	<b>n = 19</b>
TRO,* %	67	37
TCD, %	89	74
<b>Escamoso</b>	<b>n = 11</b>	<b>n = 13</b>
TRO,* %	73	54
TCD, %	82	85

A DdR mediana não foi alcançada em nenhuma das coortes



## TROPION-Lung02<sup>2</sup>

Ensaio de Fase Ib para CPNPC avançado/metastático (Análise de subgrupos: terapêutica de primeira linha)

### Datopotamab deruxtecano + pembrolizumab ± QT-Pt

Análise de subgrupos	Duplo	Triplo
<b>Todos os doentes</b>	<b>n = 42</b>	<b>n = 54</b>
TRO, %	52	56
SLPm, meses	11	7
<b>TPS de PD-L1 ≥ 50%</b>	<b>n = 5</b>	<b>n = 15</b>
TRO, %	100	53
SLPm, meses	NE	7
<b>TPS de PD-L1 &lt; 50%</b>	<b>n = 37</b>	<b>n = 39</b>
TRO, %	46	56
SLPm, meses	9	7

Não deverão ser efetuadas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.

\*De acordo com a avaliação do investigador. CAF, conjugado anticorpo-fármaco; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; DdR, duração da resposta; PD-L1, ligando de morte programada 1; QT-Pt, quimioterapia à base de platina; SLPm, sobrevivência livre de progressão mediana; TCD, taxa de controlo da doença; TPS, pontuação de proporção do tumor; TRO, taxa de resposta objetiva; TROP2, antigénio 2 da superfície celular trofoblástica.

1. Capuzzo F, et al. *Ann Oncol.* 2024;9(Suppl. 3):60P; 2. Levy BP, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):8617.

# CAF que visam TROP2 no contexto de tratamento de primeira linha



## EVOKE-02<sup>1</sup>

Ensaio de Fase II, com múltiplas coortes, de tratamento de primeira linha para CPNPC metastático sem alterações genómicas acionáveis

### Sacituzumab govitecano + pembrolizumab ± QT-Pt

Eficácia por histologia	TPS de PD-L1 ≥ 50%	TPS de PD-L1 < 50%
<b>Não escamoso</b>	<b>n = 18</b>	<b>n = 19</b>
TRO,* %	67	37
TCD, %	89	74
<b>Escamoso</b>	<b>n = 11</b>	<b>n = 13</b>
TRO,* %	73	54
TCD, %	82	85

AAET de qualquer grau registados em 100% dos doentes incluídos na população de segurança (n = 63); grau ≥ 3, 70%



## TROPION-Lung02<sup>2</sup>

Ensaio de Fase Ib para CPNPC avançado/metastático (Análise de subgrupos: terapêutica de primeira linha)

### Datopotamab deruxtecano + pembrolizumab ± QT-Pt

Análise de subgrupos	Duplo	Triplo
<b>Todos os doentes</b>	<b>n = 42</b>	<b>n = 54</b>
TRO, %	52	56
SLPm, meses	11	7
Estomatite, † %	57	33
Náuseas, † %	40	46
AAET de grau ≥ 3, %	57	76
AAET graves, %	38	44
AAET associados à descontinuação, %	29	39

Não deverão ser efetuadas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.\*De acordo com a avaliação do investigador. †AAET mais comuns de qualquer grau (principalmente de grau 1 e 2). AAET, acontecimento adverso emergente do tratamento; CAF, conjugado anticorpo-fármaco; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; PD-L1, ligando de morte programada 1; QT-Pt, quimioterapia à base de platina; SLPm, sobrevivência livre de progressão mediana; TCD, taxa de controlo da doença; TPS, pontuação de proporção do tumor; TRO, taxa de resposta objetiva; TROP2, antigénio 2 da superfície celular trofoblástica.

1. Capuzzo F, et al. *Ann Oncol.* 2024;9(Suppl. 3):60P; 2. Levy BP, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):8617.

# CAF que visam TROP2 no contexto de tratamento de segunda linha



## EVOKE-01<sup>1</sup>

Ensaio de Fase III para CPNPC em estágio IV com progressão durante/após tratamento com QT-Pt± anti-PD-(L)1 ou tratamento direcionado para AGA

### Sacituzumab govitecano vs. docetaxel

	S. govitecano n = 299	Docetaxel n = 304
<b>Seguimento mediano de 12,7 meses</b>		
SGm, meses*	11	10
SLPm, meses	4	4
TRO, %	14	18
	<b>n = 296</b>	<b>n = 288</b>
AART de qualquer grau, %	94	91
AART de grau ≥ 3, %	67	60
AART que implicam a descontinuação, %	7	14



## TROPION-Lung01<sup>2</sup>

Ensaio de Fase III para CPNPC nos estádios IIIB, IIIC ou IV com ou sem AGA

### Datopotamab deruxtecano vs. docetaxel

População não escamosa	Dato-Dxd n = 234	Docetaxel n = 234
<b>Seguimento mediano de ~10 a 12 meses</b>		
SGm interina, meses*	13	11
SLPm, meses*	6	4
TRO, %	31	13
	<b>n = 232</b>	<b>n = 221</b>
AART de qualquer grau, %	88	88
AART de grau ≥ 3, %	22	41
AART que implicam a descontinuação, %	9	12

Não deverão ser efetuadas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos. \*Parâmetro(s) de avaliação primário(s).

AART, acontecimento adverso relacionado com o tratamento; AGA, alteração genómica acionável; CAF, conjugado anticorpo-fármaco; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; PD-(L)1, (ligando) de morte programada 1; QT-Pt, quimioterapia à base de platina; SGm, sobrevivência global mediana; SLPm, sobrevivência livre de progressão mediana; TRO, taxa de resposta objetiva; TROP2, antigénio 2 da superfície celular trofoblástica.

1. Paz-Ares LG, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42:2860–72; 2. Girard N, et al. Apresentado em: ELCC 2024, Prague, Czech Republic. 20–23 March 2024. 59P.

# Terapêutica combinada no contexto de tratamento de segunda linha: ICI + VEGFRi<sup>1</sup>

## Lung-MAP S1800A: ensaio de Fase II, aleatorizado, de ramucirumab + pembrolizumab vs. SoC<sup>1</sup>

**População do ensaio:** CPNPC em estágio IV ou recorrente<sup>1</sup>

Esta população recebeu ≥ 1 linha terapêutica de anti-PD-(L)1 para CPNPC em estágio III, IV ou recorrente, ≤ 1 linha terapêutica de anti-PD-(L)1 para doença em estágio IV ou recorrente (sequencialmente ou combinada); tem de ter recebido QT-Pt

**SGm, meses**

<b>R + P</b>	<b>14,5</b>	n = 69
<b>SoC</b>	<b>11,6</b>	n = 67

 Seguimento mediano de **17,9 meses**

<b>Mortes relacionadas com o tratamento</b>	<b>4%</b> (3/69)	<b>vs.</b>	<b>7%</b> (4/60)
<b>AART de grau 4</b>	<b>6%</b> (4/69)	<b>vs.</b>	<b>25%</b> (15/60)

## S2302/Pragmatica-Lung (seguimento do ensaio Lung-MAP S1800A): ensaio de Fase III, aleatorizado, com intenção de registo, de ramucirumab + pembrolizumab vs. SoC<sup>2,3</sup>

**População do ensaio:** CPNPC em estágio IV ou recorrente<sup>2</sup>

- Esta população recebeu ≥ 1 linha terapêutica de anti-PD-(L)1 para qualquer estágio de CPNPC, administrada sequencialmente ou em combinação com outra terapêutica; progressão da doença > 84 dias após o início da terapêutica mais recente de anti-PD-(L)1
- Tem de ter recebido QT-Pt com progressão da doença durante ou após este regime
- Os doentes com uma AGA conhecida têm de ter recebido ≥ 1 terapêutica prévia aprovada

**Resultado primário: Sobrevivência global<sup>2,3</sup>**

- Resultados secundários: AART graves, AART de grau 3 ou 4 não previstos e todos os AA de grau 5<sup>3</sup>
- Estimativa de inscrições: 700<sup>2,3</sup>
- Data de conclusão primária: março de 2025<sup>2</sup>

AA, acontecimento adverso; AART, acontecimento adverso relacionado com o tratamento; AGA, alteração genómica acionável; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; ICI, inibidor do checkpoint imunitário; PD-(L)1, (ligando) de morte programada 1; QT-Pt, quimioterapia à base de platina; R + P, ramucirumab + pembrolizumab; SGm, sobrevivência global mediana; SoC, padrão de tratamento; VEGFRi, inibidor do recetor do fator de crescimento endotelial vascular.

1. Reckamp KL, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40:2295–307; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05633602; 3. Reckamp KL, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):TPS8657.

Todos os ensaios clínicos podem ser pesquisados pelo número NCT. Disponíveis em: <https://beta.clinicaltrials.gov/> (acedido a 10 de setembro de 2024).

# CPNPC com *EGFR* do tipo selvagem: conhecimentos práticos e implicações para a prática clínica no CPNPC

**Dra. Sara Pilotto**

Universidade de Verona  
Verona, Itália



# Caso de um doente: apresentação inicial

## Dados demográficos da doente



**Idade:** 52 anos



**Sexo:** feminino



**Etnia:** caucasiana



**Profissão:** professora do ensino primário

## Historial médico



**Fumadora atual** (20 m/a)



Não foram comunicadas comorbilidades

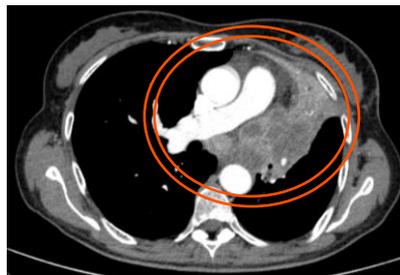
## Diagnóstico da doença



É **sintomática** e apresenta tosse e dores no peito



**ECOG PS 1**



Adenocarcinoma do pulmão [cT4 N2 M1c, **estágio IVB** — classificação TNM, 8.ª edição]

**PD-L1 negativo** — SP263

Testes moleculares [análise de NGS — 324 genes]

**KRAS** p.Q61H, **STK11** p.Y60fs\*1, **KEAP1** p.M409fs\*42

TMB = 0 mutações por megabase



Imagens fornecidas por cortesia da Dra. S. Pilotto.

ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do European Cooperative Oncology Group);

KEAP1, proteína 1 associada ao ECH semelhante a Kelch; KRAS, homólogo do oncogene viral de sarcoma de rato Kristen; m/a, maços por ano;

NGS, sequenciação de nova geração; PD-L1, ligando de morte programada 1; STK11, quinase serina/treonina 11; TMB, carga mutacional tumoral.

# Recomendações das diretrizes: terapêutica de primeira linha

## ESMO 2023<sup>1</sup>

CPNPC não escamoso em estágio IV  
Testes moleculares negativos  
ECOG PS 0 a 1, qualquer expressão de PD-L1

### Sem contraindicação para imunoterapia

- Pembro–Pt–pemetrexedo → Pembro–pemetrexedo
- Atezo–carboplatina–nab–paclitaxel → Atezo
- Atezo–beva–carboplatina–paclitaxel → Atezo–beva
- Nivo–ipi–QT de Pt dupla → Nivo–ipi
- Cemiplimab–QT de Pt dupla → Cemiplimab + pemetrexedo\*
- Durva–trem–QT de Pt dupla → Durva–trem + pemetrexedo\*
- Nivo–ipi (apenas PD-L1 ≥ 1%)

### Com contraindicação para imunoterapia

- QT de Pt dupla → pemetrexedo\*
- Carboplatina–paclitaxel–beva → beva\*
- Pt–pemetrexedo–beva → pemetrexedo–beva\*

## NCCN 2024<sup>2</sup>

Adenocarcinoma avançado ou metastático, de grandes células ou CPNPC não especificado de outra forma  
ECOG PS 0 a 1, PD-L1 < 1%

### Sem contraindicação para inibidores PD-1 ou PD-L1

#### *Preferencial*

- Pembro–carboplatina–pemetrexedo
- Pembro–cisplatina–pemetrexedo
- Cemiplimab–rwlc–pemetrexedo–(carboplatina ou cisplatina)

### Com contraindicação para inibidores PD-1 ou PD-L1

#### *Útil em determinadas circunstâncias*

- Beva–carboplatina–paclitaxel
- Terapêutica combinada com carboplatina
- Terapêutica combinada com cisplatina
- Gemcitabina–docetaxel
- Gemcitabina–vinorelbina

\*Manutenção.

→, seguido de; atezo, atezolizumab; beva, bevacizumab; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; durva, durvalumab; ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do European Cooperative Oncology Group); ipi, ipilimumab; nivo, nivolumab; PD-1, proteína 1 de morte celular programada; PD-L1, ligando de morte programada 1; pembro, pembrolizumab; Pt, platina; QT, quimioterapia; trem, tremelimumab. 1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol*. 2023;34:358–76; 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NSCLC Version 9.2024 — 9 setembro de 2024. Disponível em: [NCCN.org](https://www.nccn.org) (acedido a 11 de setembro de 2024).

# Caso de um doente: tratamento de primeira linha

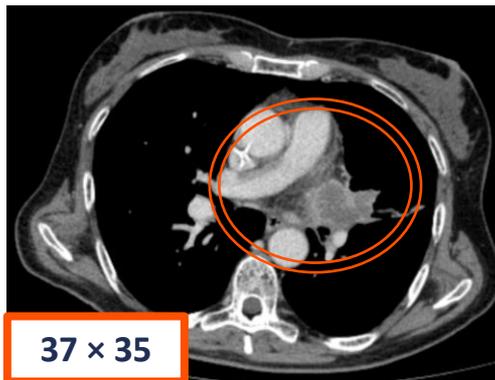
cisplatina–pemetrexedo–pembro (× 4)

manutenção de pemetrexedo–pembro (× 2)



70 × 55

Nov. de 2023



37 × 35

Jan. de 2024

RP (-36%)



ECOG PS 0, melhoria dos sintomas



55 × 55

Mar. de 2024

DP (+57%)



ECOG PS 1, agravamento dos sintomas, perda de peso

SLP, 5 meses

Imagens fornecidas por cortesia da Dra. S. Pilotto.

ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do European Cooperative Oncology Group); DP, doença progressiva; pembro, pembrolizumab; RP, resposta parcial; SLP, sobrevivência livre de progressão.

# Recomendações das diretrizes: terapêutica de segunda linha

## ESMO 2023<sup>1</sup>

CPNPC não escamoso em estágio IV  
Testes moleculares negativos

### ECOG PS 0–2

- Pemetrexedo
- Docetaxel
- Nintedanib–docetaxel
- Ramucirumab–docetaxel
- Repetição do tratamento com ICI ( caso não haja contraindicação para imunoterapia)

**ECOG PS 3–4:** melhores cuidados de apoio continuados

## NCCN 2024<sup>2</sup>

Adenocarcinoma avançado ou metastático, de grandes células  
ou CPNPC não especificado de outra forma

### Sem imunoterapia prévia; ECOG PS 0–2

#### *Preferencial*

- Nivolumab
- Pembrolizumab (PD-L1  $\geq$  1%)
- Atezolizumab

### Com ou sem imunoterapia prévia

*Recomendado (caso não tenha sido administrada anteriormente)*

- Docetaxel
- Pemetrexedo
- Gemcitabina
- Ramucirumab–docetaxel
- Paclitaxel ligado à albumina
- Fam–trastuzumab deruxtecano–nxki (sobreexpressão de HER2; IHQ de 3+)

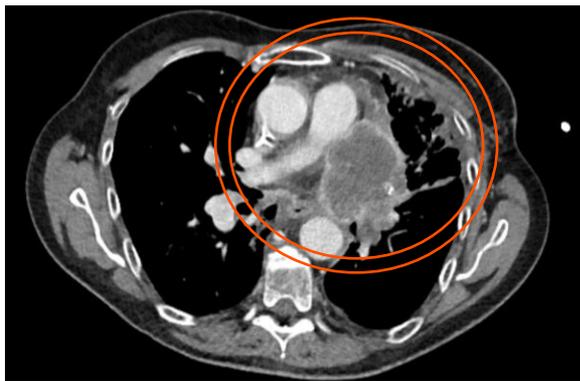
**ECOG PS 3–4:** melhores cuidados de apoio continuados

CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do European Cooperative Oncology Group); HER2, recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; ICI, inibidor do checkpoint imunitário; IHQ, imunohistoquímica; PD-L1, ligando de morte programada 1. 1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:358–76; 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NSCLC Version 9.2024 — 9 setembro de 2024.

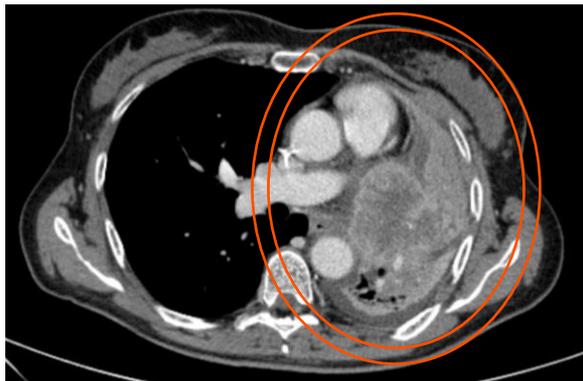
Disponível em: [NCCN.org](https://www.nccn.org) (acedido a 11 de setembro de 2024).

# Caso de um doente: tratamento de segunda linha

Docetaxel (× 3)



Mar. de 2024



Jun. de 2024



Progressão pulmonar e cerebral



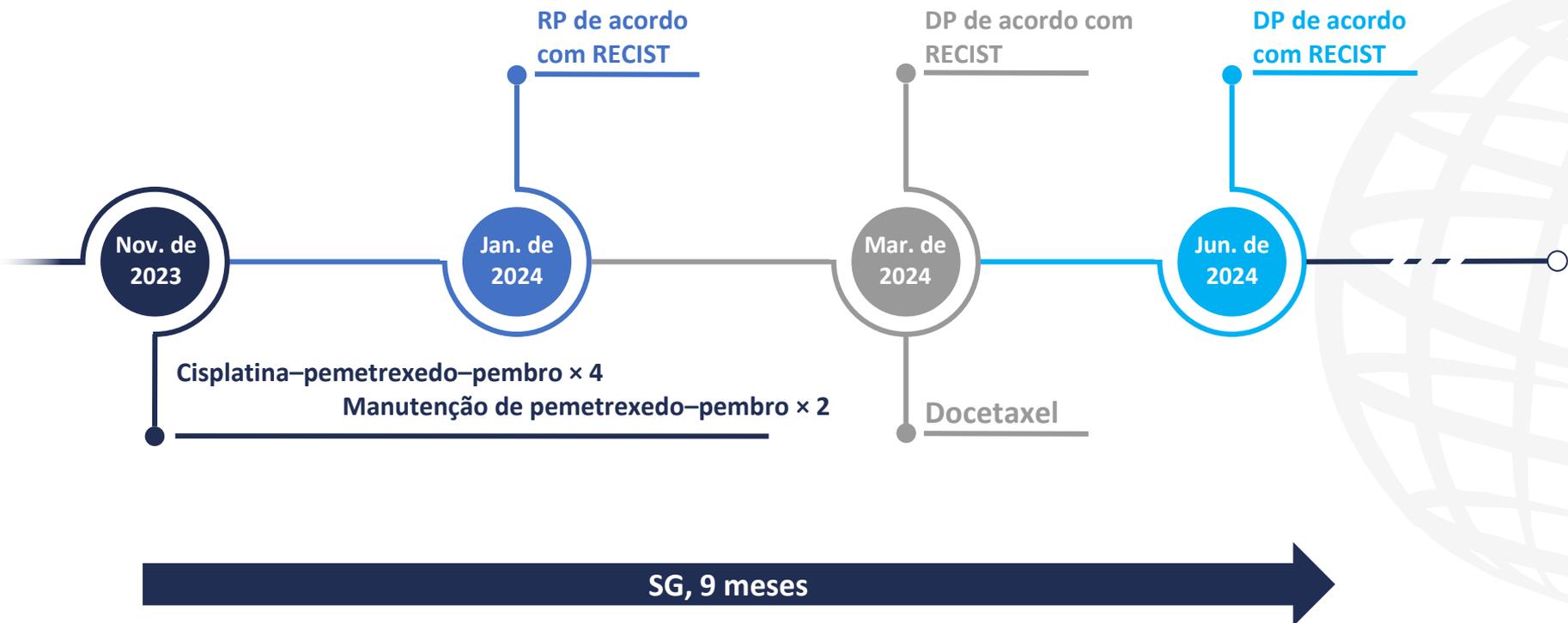
ECOG PS 3, agravamento dos sintomas, perda de peso

SLP, 3 meses

Imagens fornecidas por cortesia da Dra. S. Pilotto.

ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do European Cooperative Oncology Group); SLP, sobrevivência livre de progressão.

# Caso de um doente: resumo da cronologia



DP, doença progressiva; pembro, pembrolizumab; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos); RP, resposta parcial; SG, sobrevivência global.