

PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS: DOENÇA AVANÇADA

AUTORES

Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira
Dra. Samira Mascarenhas
Dra. Clarissa Mathias
Dr. Tiago Kenji Takahashi
Dra. Clarissa Seródio Baldotto
Dr. Márcio Luiz Martins Júnior
Dr. Sandro Roberto de Araújo Cavalléro

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

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



Estadiamento

Vide capítulo de doença localizada.

Exames para estadiamento

Exames de imagem

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

RM de crânio.

Exames laboratoriais¹

Hemograma;

Função hepática;

Função renal com eletrólitos;

Glicemia;

Se considerar utilização de imunoterapia: TSH, T4 livre, ACTH, sorologias HIV e hepatites, amilase e lipase

Anatomopatológico

Pesquisa de mutação de EGFR, fusão de ALK, BRAF, ROS, NTRK para todos os pacientes com histologia não-escamosa e PD-L1 para todos CPNPC (se disponível, painel de sequenciamento genético para ampliar outras mutações)².

Tratamento

Sem mutação dirigida

1ª linha

PD-L1 < 1% ou desconhecido

Não-escamoso

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

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

Escamoso

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

PD-L1 1-49%

Mesmas opções de PD-L1 < 1%

Pembrolizumabe* monoterapia (NE I/FR B)

PD-L1 ≥ 50%

Mesmas opções de PD-L1 < 1%

Pembrolizumabe* monoterapia (NE I/FR A)

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

Considerações e bases científicas para recomendações

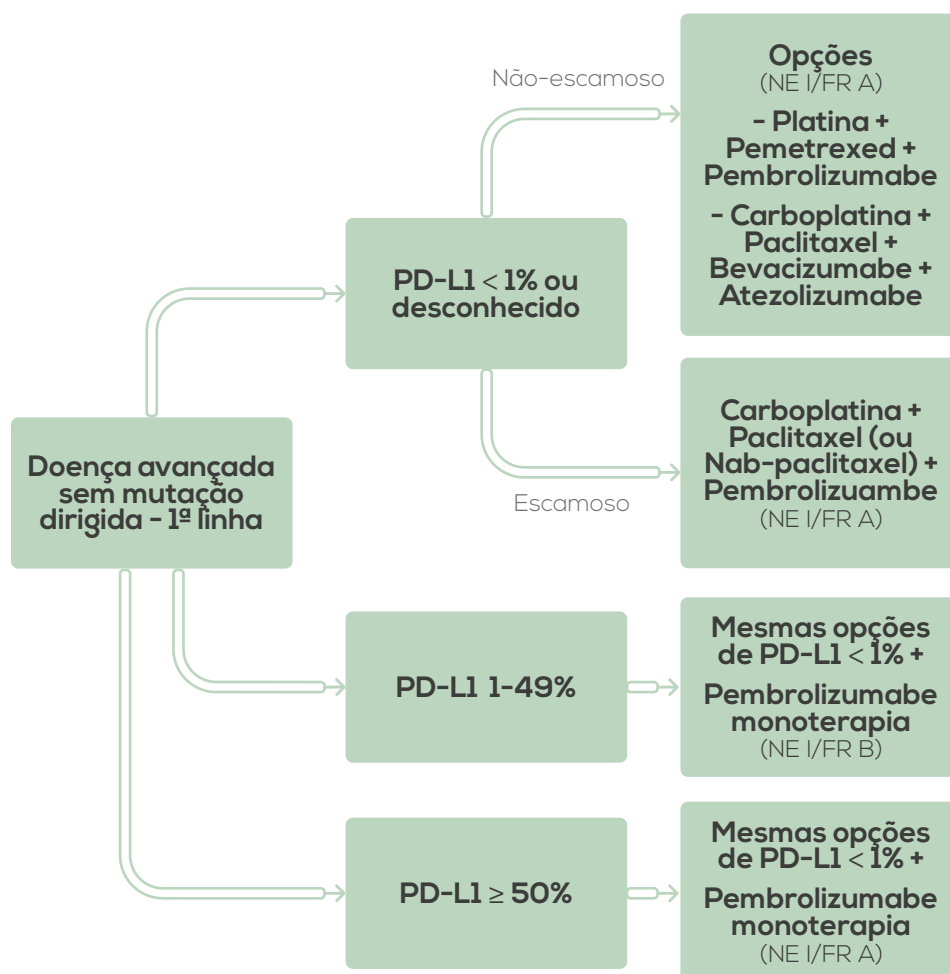
CPNPC não-escamoso: estudo KEYNOTE-189, fase 3, com 616 pacientes, independente do status PD-L1, randomizou 2 grupos, um com platina, Pemetrexede e pembrolizumab *versus* platina e pemetrexede, demonstrou ganho em SG de 69% *versus* 49% em 12 meses (HR 0,49; IC 95% 0,38-0,64), taxa de resposta de 48% *versus* 19%³. Estudo IMpower150, fase 3 com 1202 pacientes, compara carboplatina, paclitaxel e bevacizumabe contra as 3 drogas adicionadas a atezolizumabe, estudo revela ganho em SG de 19,2 *versus* 14,7 meses (HR 0,78; IC 95% 0,64-0,96)⁴.

CPNPC escamoso: estudo KEYNOTE-407 com 559 pacientes, independente do status PD-L1, randomiza grupo carboplatina, paclitaxel, pembrolizumabe *versus* carboplatina e paclitaxel, revela ganho em SG de 15,9 *versus* 11,3 meses (HR 0,64; IC 95% 0,49-0,85), taxa de resposta de 58% *versus* 38%⁵.

Estudo KEYNOTE-042, fase 3, 1274 pacientes com PD-L1 ≥ 1%, comparando pembrolizumabe *versus* QT, estudo revelou ganho em SG de 20 *versus* 12,2 meses (HR 0,69 IC 95% 0,56–0,85)⁶.

Estudo KEYNOTE-024 com 305 pacientes, PD-L1 ≥ 50%, randomizou 2 grupos de pacientes, um utilizou pembrolizumabe *versus* grupo controle tratado com QT, demonstrou ganho em SG de 30 *versus* 14,2 meses (HR 0,63; IC 95% 0,47-0,86)⁷.

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



Terapias subsequentes

Nivolumabe quinzenal (Nivolumabe 3mg/kg EV D1 a cada 2 semanas) (NE I/FR A)
Nivolumabe (Nivolumabe 480mg EV D1 a cada 4 semanas) (NE II/FR B)
Pembrolizumabe 200mg EV D1 a cada 3 semanas (ou 400mg EV D1 a cada 6 semanas) (se PD-L1 \geq 1%) (NE I/FR A)
Atezolizumabe 1.200mg EV D1 a cada 3 semanas (NE I/FR A)
Docetaxel 75mg/m ² EV D1 a cada 3 semanas (NE II/FR B)
Docetaxel 75mg/m ² + Ramucirumabe 10mg/kg EV D1 a cada 3 semanas (NE I/FR A)
Docetaxel 75mg/m ² EV D1 + Nintedanibe 200mg VO 12/12h D2 a D21 a cada 3 semanas (histologia não-escamosa) (NE I/FR A)
Paclitaxel 90mg/m ² EV D1,D8 e D15 + Bevacizumabe 10mg/kg D1 e D15 a cada 4 semanas (NE II/FR B)
Pemetrexede 500mg/m ² EV D1 a cada 3 semanas (histologia não-escamosa) (NE II/FR B)
Afatinibe 40mg VO 1x/dia continuamente (histologia escamosa) (NE I/FR A)



Considerações e bases científicas para recomendações

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

- CheckMate-057 mostrou ganho de SG significativo com o uso de nivolumabe comparado a docetaxel em pacientes com histologia não-escamosa (12,2 *versus* 9,4 meses; HR 0,73; IC 95% 0,59-0,89; $p=0,002$)⁸. A dose fixa a cada 4 semanas é equivalente e pode trazer maior comodidade⁹;
- CheckMate-017 mostrou ganho de SG significativo com o uso de nivolumabe comparado a docetaxel em pacientes com histologia escamosa (9,2 *versus* 6 meses; HR 0,59; IC 95% 0,44-0,79; $p<0,001$)¹⁰;
- KEYNOTE-010 mostrou ganho de SG significativo, para pacientes de qualquer histologia, com expressão de PD-L1, com o uso de pembrolizumabe 2 mg/kg quando comparado a docetaxel (10,4 *versus* 8,5 meses; HR 0,71; IC 95% 0,58-0,88; $p=0,0008$)¹¹;
- OAK trial mostrou ganho de SG significativo, para pacientes de qualquer

histologia, com o uso de atezolizumabe comparado a docetaxel (13,8 *versus* 9,6 meses; HR 0,73; IC 95% 0,62-0,87; p=0,0003)¹².

QT é o padrão de tratamento para pacientes que já falharam a imunoterapia isolada ou combinada. Docetaxel confere ganho de SG comparado ao melhor suporte clínico (7,0 *versus* 4,6 meses; p=0,047)¹³.

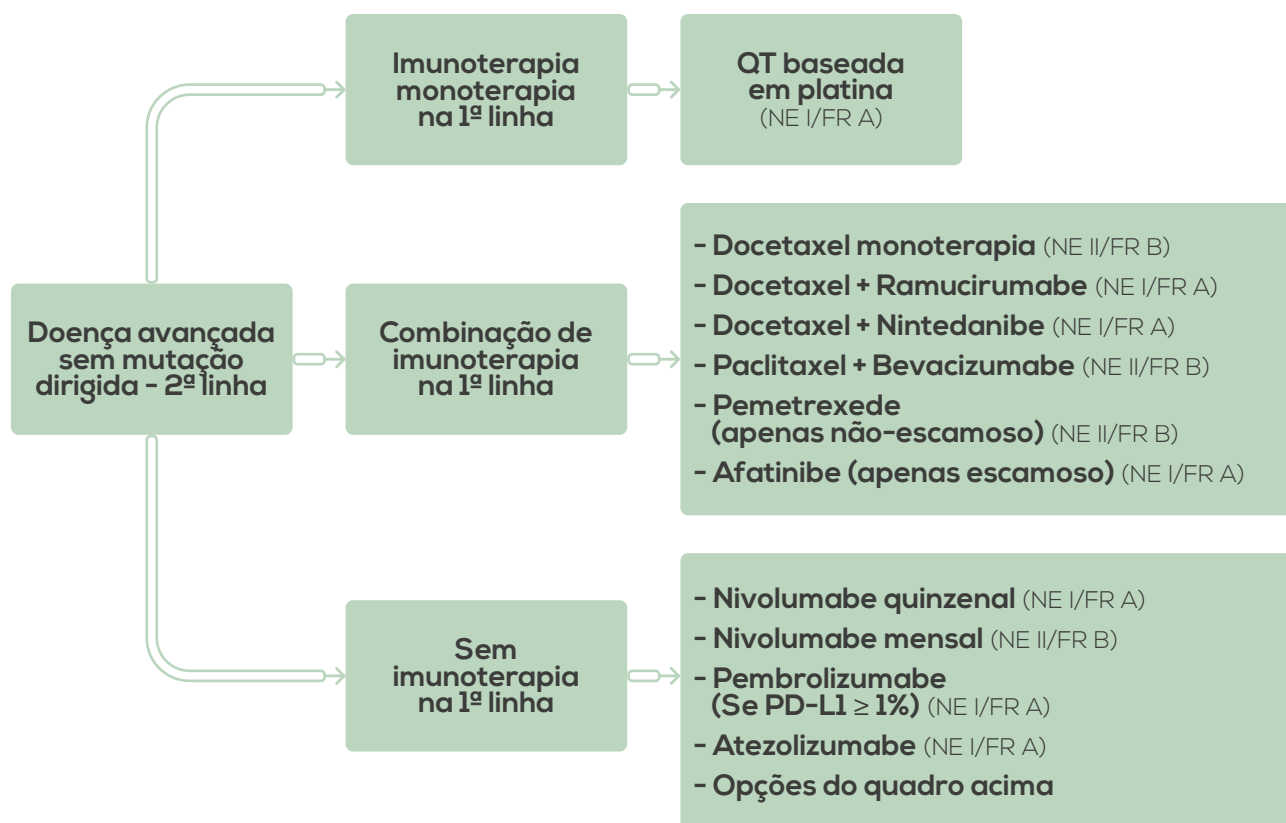
O estudo REVEL mostrou também ganho de SG com a adição do antiangiogênico ramucirumabe ao docetaxel (10,5 *versus* 9,1 meses; HR 0,86; IC 95% 0,75-0,98; p=0,023)¹⁴. Assim como o estudo LUME-Lung 1, que comparou docetaxel e nintedanibe com a droga isolada (10,9 *versus* 7,9 meses; HR 0,75; IC 95% 0,60-0,92; p=0,0073)¹⁵.

Pemetrexede isolado pode ser utilizado para pacientes de histologia não-escamosa, e não expostos previamente ao medicamento¹⁶.

O uso de Paclitaxel e bevacizumabe comparado ao docetaxel foi investigado no estudo ULTIMATE, com benefício significativo de SLP (5,4 *versus* 3,9 meses; HR 0,62; IC 95% 0,44-0,86; p=0,005)¹⁷.

Para pacientes com histologia escamosa, o uso de afatinibe pode ser considerado pelo ganho de sobrevida global, comparado ao erlotinibe, no estudo LUX-Lung 8 (7,9 *versus* 6,8 meses; HR 0,81; IC 95% 0,69-0,95; p=0,0077)¹⁸.

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



Com mutação dirigida

EGFR

1ª linha

Preferencial

- Osimertinibe 80mg VO 1x/dia continuamente (se disponível, fora do rol da ANS) (NE I/FR A)

Opções (NE I/FR A)

- Gefitinibe 250mg VO 1x/dia continuamente
- Erlotinibe 150mg VO 1x/dia continuamente
- Afatinibe 40mg VO 1x/dia continuamente

2ª linha

- Osimertinibe 80mg VO 1x/dia continuamente (se mutação T790M positiva e uso de TKI-EGFR 1ª ou 2ª geração na 1ª linha) (NE I/FR A)
- QT (*doublet* de platina) (NE I/FR A)
- Carboplatina + Paclitaxel + Bevacizumabe + Atezolizumabe (conforme esquema descrito na 1ª linha) (NE I/FR A)

3ª linha

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



Considerações e bases científicas para recomendações

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

As indicações acima baseiam-se no estudo FLAURA que inicialmente demonstrou SLP quando comparado com outros TKIs e mais recente demonstrou ganho de SG¹⁹ e em diversos estudos de fase III, prospectivos, randomizados, os quais compararam TKI *versus* QT baseada em platina no tratamento de 1ª linha de pacientes com mutação de EGFR e mostraram maior taxa de resposta e de SLP com o uso de TKIs.

Os principais estudos são:

- a. Osimertinibe *versus* gefitinibe ou erlotinibe: FLAURA (SG 38,6 *versus* 31,8 meses; HR 0,799)¹⁹;
- b. Gefitinibe *versus* QT: IPASS (SLP 9,5 *versus* 6,3 meses; HR 0,48), WJTOG 3405 (9,2 *versus* 6,3 meses; HR 0,49) e NEJ-002 (SLP 11 *versus* 5,4 meses; HR 0,30)²⁰⁻²².
- c. Erlotinibe *versus* QT: OPTIMAL (13 *versus* 4,6 meses; HR 0,16) e EURTAC (9,7 *versus* 5,2 meses; HR 0,37)^{23,24}.
- d. Afatinibe *versus* QT: LUX-Lung 3 (11 *versus* 6,9 meses; HR 0,58) e LUX-Lung 6 (11 *versus* 5,6 meses; HR 0,28)^{25,26}.

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

Estudos clínicos mais recentes têm avaliado o papel do tratamento combinado de inibidor de EGFR de 1ª geração com bevacizumabe, ramucirumabe ou platina com pentrexedo. No geral, as combinações evidenciam maior toxicidade, sendo que a combinação com osimertinibe ainda não explorada, diante dos resultados do estudo FLAURA, é importante aguardar novos resultados com as combinações para que possam ser incluídas na prática clínica diária.

A ASCO preconiza que todos os pacientes com mutação ativadora do EGFR expostos a um TKI de 1ª ou 2ª gerações e que tenham apresentado progressão de doença em vigência do mesmo sejam rebiopsiados para investigação do mecanismo adquirido de resistência à droga. Diversas publicações mostram que o principal destes mecanismos é a mutação secundária T790M no éxon 20 do gene codificador do EGFR, responsável por 50% - 60% dos casos.

Nestes pacientes, a recomendação é o uso do TKI de 3ª geração osimertinibe, o qual teve sua aprovação acelerada pelo FDA baseado em estudo de fase II com 253 pacientes mostrando taxa de resposta de 61% e SLP aproximada de 10 meses. Dados muito superiores aos que se encontram com QT padrão²⁷. Quando a pesquisa dessa mutação não estiver presente, no cenário de pacientes mutados, mais recentemente, tivemos o resultado do IMpower150, que demonstrou benefício da imunoterapia na subpopulação de 111 pacientes com mutação de EGFR ou ALK num cenário de tratamento prévio com inibidor (SLP 9,1 *versus* 6,1; HR 0,59)^{4,28}.

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

EML4-ALK

1ª linha

Preferencial

- Alectinibe 600mg VO 12/12h continuamente
(se disponível, fora do rol da ANS) (NE I/FR A)

Opção

- Crizotinibe 250mg VO 12/12h continuamente (NE I/FR A)

2ª linha

- Alectinibe (se Crizotinibe na 1ª linha) (se disponível, fora do rol da ANS)
- QT *doublet* de platina
- Carboplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe + Atezolizumabe



Considerações e bases científicas para recomendações

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

A indicação acima baseia-se no estudo fase III, o ALEX trial²⁹, que comparou alectinibe *versus* crizotinibe em 303 pacientes. Última atualização evidenciou mediana foi de 35 meses no grupo alectinibe *versus* 11 meses no grupo crizotinibe (HR 0,43). Os resultados de SG ainda não estão maduros. E também do PROFILE 1014³⁰, que comparou crizotinibe *versus* quimioterapia baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) com pemetrexede no tratamento de 1ª linha dos pacientes com rearranjo ALK, o qual mostrou maior taxa de resposta SLP com o uso da terapia alvo (TR 74% *versus* 45%; $p < 0,001$ e SLP 10,9 *versus* 7,0 meses; HR 0,45).

No estudo IMpower150, a adição de atezolizumabe à combinação de bevacizumabe, carboplatina e paclitaxel melhorou a SLP e a SG em 800 pacientes com CPNPC avançado. O benefício do SLP também foi observado no subconjunto de 111 pacientes com mutações do EGFR ou translocações de ALK, todos os quais progrediram em um agente alvo anterior (SLP 9,7 *versus* 6,1 meses; HR 0,59; IC 95% 0,37-0,94). Esses pacientes também experimentaram uma tendência à melhora da SG (não atingida *versus* 17,5 meses; HR 0,54), embora a diferença não tenha atingido significância estatística. Na população geral do estudo, eventos adversos graves ocorreram em 25% daqueles que também receberam atezolizumabe, contra 19% daqueles que receberam apenas terapia padrão²⁸.

No cenário de segunda linha pós alectinibe, recomendamos se possível que o paciente entre em estudo clínico. Se o paciente utilizou crizotinibe, pode-se utilizar alectinibe em segunda linha³¹.

Se há uma resistência ao alectinibe, no Brasil não temos disponível lorlatinibe no momento. Como mencionado anteriormente, os dados no subgrupo de pacientes

mutados com combinação de imunoterapia com QT do IMpower150 trouxe a possibilidade da utilização da combinação nessa população, porém esses dados são limitados, em função disso a QT (*doublet* de platina, pemetrexede e platina, como opção favorável pela histologia) permanece como opção favorável.

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

ROS1

ROS1 é um receptor de tirosina quinase que pode estar alterado em CPNPC resultando em desregulação e sinalização inapropriada através do domínio da quinase ROS1. A presença de rearranjo ROS1 é associada à resposta aos inibidores orais de tirosina quinase de ROS1. As opções de tratamento, em outros países, em primeira linha, para pacientes ROS1 positivos são Ceritinibe³², Crizotinibe³³ e Entrectinibe³⁴ (se disponível, fora do rol da ANS).

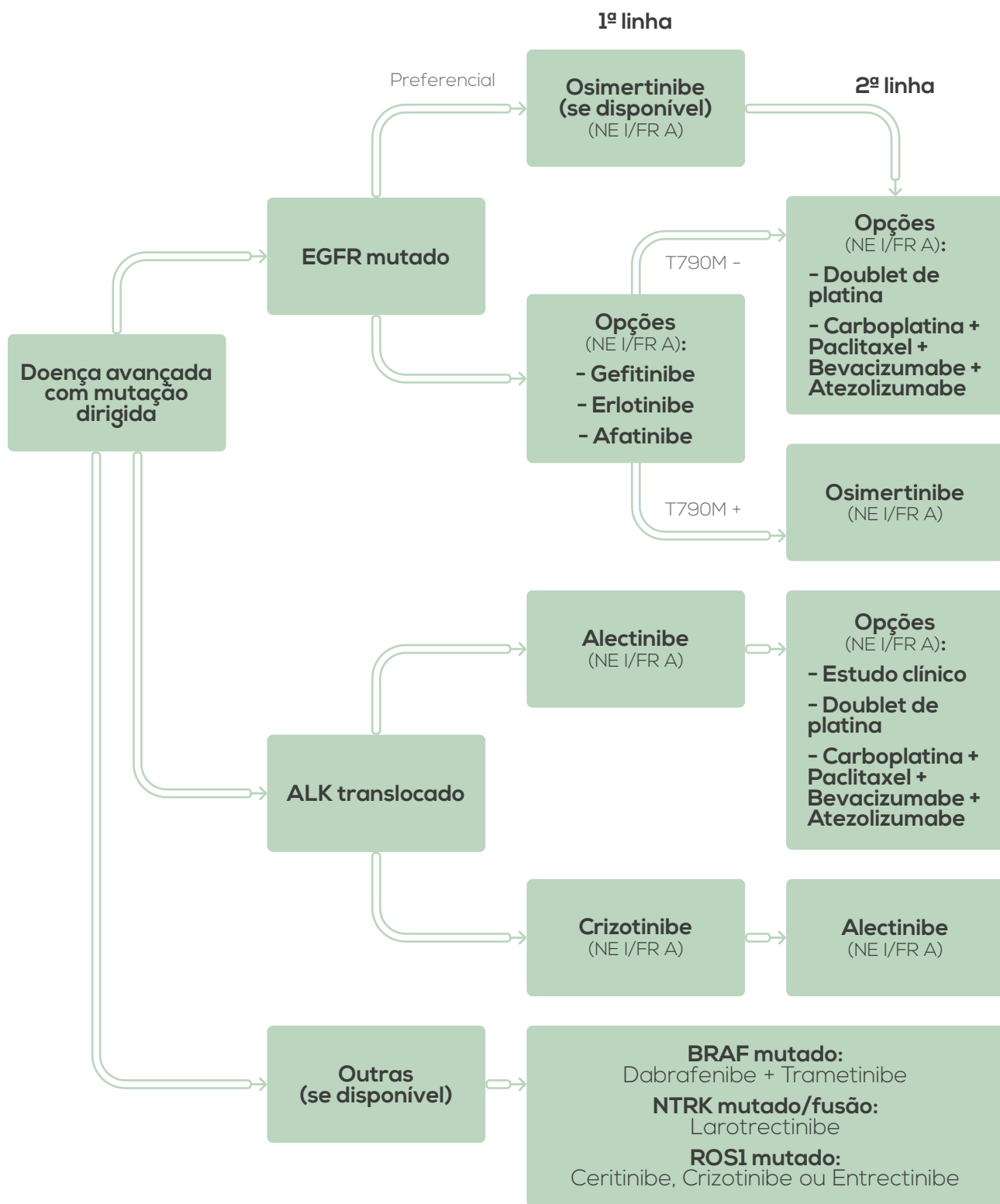
BRAF

BRAF é uma quinase serina/treonina, parte da via de sinalização MAP/ERK que podem ser encontradas em CPNPC. A presença de uma mutação específica resultando na modificação da posição do aminoácido 600 (p.V600E) está associada com a resposta a inibidores orais de BRAF e MEK. A ANVISA aprovou recentemente a associação de dabrafenibe e trametinibe para o tratamento de pacientes com CPNPC com mutação em BRAF³⁵ (se disponível, fora do rol da ANS).

NTRK

NTRK 1/2/3 são quinase dos receptores de tirosina quinase que são estão alterados em CPNPC e em outros tipos de tumor, resultando na desregulação e sinalização inapropriada. Larotrectinibe³⁶ é um inibidor de tirosina quinase oral, recentemente aprovado pela ANVISA, que inibe o TRK em vários tipos de tumores sólidos positivos para fusão de NTRK (se disponível, fora do rol da ANS).

Fluxograma para tratamento da doença avançada com mutação dirigida



Referências

1. Wainstein AJ, Calabrich A, Melo AC de, Buzaid AC, Katz A, Anjos CA dos, et al. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. *Brazilian Journal of Oncology*. 2017;13(43):1–15.
2. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Mar;142(3):321–46.
3. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
4. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2288–301.
5. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 22;379(21):2040–51.
6. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 04;393(10183):1819–30.
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 10;375(19):1823–33.
8. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
9. Long GV, Tsykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2018 01;29(11):2208–13.
10. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.

- 11.** Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
- 12.** Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 21;389(10066):255–65.
- 13.** Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2095–103.
- 14.** Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 23;384(9944):665–73.
- 15.** Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):143–55.
- 16.** Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1589–97.
- 17.** Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, Le Moulec S, Barlesi F, Zalcman G, et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. *JCO*. 2016 May 20;34(15_suppl):9005–9005.
- 18.** Soria J-C, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):897–907.
- 19.** Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 2;382(1):41–50.
- 20.** Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947–57.

- 21.** Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Feb;11(2):121–8.
- 22.** Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24;362(25):2380–8.
- 23.** Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):735–42.
- 24.** Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239–46.
- 25.** Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):213–22.
- 26.** Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327–34.
- 27.** Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 Apr 30;372(18):1689–99.
- 28.** Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019 May;7(5):387–401.
- 29.** Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 31;377(9):829–38.
- 30.** Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2014 Dec 4;371(23):2167–77.

- 31.** Ou S-HI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC-H, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 1;34(7):661–8.
- 32.** Lim SM, Kim HR, Lee J-S, Lee KH, Lee Y-G, Min YJ, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 10;35(23):2613–8.
- 33.** Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2014 Nov 20;371(21):1963–71.
- 34.** Drilon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7(4):400–9.
- 35.** Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1307–16.
- 36.** Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Feb 21 [cited 2019 Nov 13]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714448>.