



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

LUANA E SILVA MOREIRA

**DESFECHOS DE MUNDO REAL COM INCORPORAÇÃO DE NOVOS
AGENTES NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS
CÉLULAS METASTÁTICO NO BRASIL**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR – BA

2024

LUANA E SILVA MOREIRA

**DESFECHOS DE MUNDO REAL COM INCORPORAÇÃO DE NOVOS
AGENTES NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS
CÉLULAS METASTÁTICO NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º
ano do curso de Medicina.

Orientador(a): Clarissa Maria de Cerqueira
Mathias

SALVADOR

2024

AGRADECIMENTOS

Concluir este trabalho é a realização de um projeto do qual tenho imenso orgulho. Ele foi desenvolvido por meio de muito esforço, dedicação e curiosidade, agregando significativamente à minha trajetória acadêmica e pessoal. Primeiramente gostaria de agradecer à minha orientadora, Dra. Clarissa Mathias, um verdadeiro exemplo profissional e pessoal, que tem sido, ao longo de toda a minha vida, uma grande fonte de inspiração. Sou extremamente grata pela honra de ter aceitado meu convite para orientar este trabalho e pela dedicação durante todo o processo, sendo sempre uma excepcional fonte de apoio e esclarecimento, disponibilizando tempo e atenção mesmo com suas inúmeras responsabilidades. Além da minha orientadora, gostaria de agradecer à Profa. Dra. Maria de Lourdes Lima, pelo comprometimento, dedicação e auxílio na melhoria deste trabalho, através de críticas fundamentais que constantemente aperfeiçoaram o projeto. Ainda, agradeço ao Dr. Filipe Visani, com quem tive o prazer de conhecer e trabalhar durante o projeto, sempre disposto a me ouvir, ajudar e contribuir para a construção de um excelente trabalho, sendo essencial para o desenvolvimento desta pesquisa. A Rafael Duarte e ao Dr. Rodrigo Dienstmann, expresso minha gratidão pelo suporte e atenção disponibilizada durante a construção do trabalho. Gostaria de agradecer também aos meus amigos, que foram uma verdadeira fonte de motivação, apoio emocional e ajuda na escrita desse trabalho, em especial às minhas queridas amigas Carla Cajado e Maria Luísa Mathias, que tanto me ouviram comentar sobre o projeto. Por fim, agradeço à minha família, ao meu irmão Lucas, com quem compartilho o sonho de profissão e que torce sempre por mim, e em especial aos meus pais, Márcia e Jorge, pelo apoio e motivação incondicionais, que desde o meu primeiro dia de vida me incentivam a ser uma pessoa melhor, lutam pela minha educação e aplaudem de pé todas as minhas conquistas.

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão é a maior causa de mortalidade por câncer no mundo. O câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) representa a maioria das neoplasias pulmonares e se apresenta tipicamente em estágios avançados. O tratamento para CPNPC metastático pode ser baseado em quimioterapia, imunoterapia (IO), uma combinação de ambas, além de inibidores de tirosina quinase (TKIs) em pacientes com mutações ALK e EGFR. Apesar de evidências demonstrando a superioridade de novos agentes terapêuticos para o CPNPC metastático (CPNPCm), carecem estudos de mundo real descrevendo as classes terapêuticas e a sobrevida geral dos pacientes. **Objetivo:** Os objetivos desse estudo são descrever a sobrevida de pacientes com CPNPCm para todos os pacientes e para cada modalidade de tratamento, além de descrever as terapias em primeira, segunda e terceira linhas de tratamento. **Métodos:** Esta é uma coorte retrospectiva de pacientes submetidos ao tratamento de CPNPCm em unidades de instituição privada no Brasil. Foi realizada coleta de dados de prontuários de pacientes atendidos de 2017 a 2023 para descrever a distribuição por linhas de tratamento, distribuição das terapias em cada linha de tratamento e sobrevida geral. **Resultados:** A amostra foi constituída 1944 pacientes, dos quais a maioria foi tratada com quimioterapia isolada, em todas as linhas, na sequência IO, associada a quimioterapia na primeira linha, seguida de TKIs. A quimioterapia mais utilizada foi o pemetrexede, combinado com carboplatina na primeira linha. A combinação de quimioterapia e imunoterapia (IO) pembrolizumabe, carboplatina e pemetrexede ocupou o primeiro lugar nessa categoria nas três linhas de tratamento. A IO mais utilizada em todas as linhas de tratamento foi pembrolizumabe. Por fim, o osimertinibe demonstrou ser o TKI mais utilizado nas três linhas de tratamento. A sobrevida geral (SG) para todos os pacientes com CPNPCm correspondeu à mediana de 16,4 meses. Dentre as categorias de tratamento utilizadas, a menor SG correspondeu ao uso de quimioterapia isolada, com 7,77 meses, enquanto a maior SG foi evidenciada com uso de TKI, de 36,5 meses. Ainda, a SG de pacientes em uso de imunoterapia isolada encontrada foi de 14,1 meses, enquanto a SG de IO associada a quimioterapia foi de 13,9 meses. **Conclusão:** Esse estudo demonstrou que a adoção de novas terapias para tratamento de câncer de pulmão não pequenas células metastático aumentou a sobrevida geral dos pacientes. Além disso, ressalta-se a melhor performance de sobrevida em pacientes em tratamento com inibidores de tirosina quinase.

Palavras-chave: Carcinoma Pulmonar de não Pequenas Células. Metástase. Tratamento. Inibidor de tirosina quinase. Mundo real.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for the majority of lung neoplasm and typically presents in advanced stages. The treatment of metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) may be based on chemotherapy, immunotherapy (IO), a combination of both, as well as tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with ALK and EGFR mutations. Despite evidence demonstrating the superiority of new therapeutic agents for mNSCLC, there is a lack of real-world studies describing therapeutic classes and overall patient survival. **Objectives:** The objectives of this study are to describe the survival of patients with metastatic NSCLC, both overall and for each treatment modality, as well as to describe first, second, and third-line therapies. **Methods:** This is a retrospective cohort study of patients undergoing treatment for mNSCLC at private institution units in Brazil. Data was collected from medical records of patients treated between 2017 and 2023 to describe the distribution by lines of treatment, the distribution of therapies in each treatment line, and overall survival. **Results:** The sample consisted of 1,944 patients, most of whom were treated with chemotherapy alone in all treatment lines, followed by IOs combined with chemotherapy in the first line, and TKIs. The most used chemotherapy was pemetrexed, combined with carboplatin in the first line. The combination of chemotherapy and IO pembrolizumab, carboplatin, and pemetrexed ranked first in this category in all three treatment lines. The most used IO in all treatment lines was pembrolizumab. Lastly, osimertinib was shown to be the most used TKI across all three treatment lines. The overall survival (OS) for all patients with mNSCLC had a median of 16.4 months. Among the treatment categories used, the lowest OS corresponded to the use of chemotherapy alone, at 7.77 months, while the highest OS was observed with the use of TKIs, at 36.5 months. Additionally, the OS of patients receiving monotherapy with immunotherapy was found to be 14.1 months, while the OS of immunotherapy combined with chemotherapy was 13.9 months. **Conclusion:** This study demonstrated that the adoption of new therapies for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer increased overall patient survival. Additionally, it highlights the better survival performance in patients treated with tyrosine kinase inhibitors.

Keywords: Non-small cell lung carcinoma. Metastatic. Treatment. Tyrosine Kinase Inhibitors. Real world.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	OBJETIVOS.....	10
2.1	Objetivo principal.....	10
2.2	Objetivo secundário	10
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3.1	Epidemiologia do câncer de pulmão	11
3.1.1	Estatísticas mundiais e brasileiras de câncer de pulmão	11
3.1.2	Fatores de risco para câncer de pulmão	12
3.1.2.1	Não modificáveis	12
3.1.2.2	Modificáveis.....	13
3.2	Patologia	14
3.2.1	Câncer de pulmão pequenas células e câncer de pulmão não pequenas células	14
3.2.2	Subtipos histológicos de câncer de pulmão não pequenas células	15
3.2.2.1	Adenocarcinoma.....	15
3.2.2.2	Carcinoma escamoso espinocelular	15
3.2.2.3	Carcinoma de grandes células	16
3.2.3	Perfil molecular do câncer de pulmão não pequenas células.....	16
3.2.3.1	Detecção de alterações oncogênicas alvo	16
3.2.3.2	Testagem de biomarcador para terapia imuno-oncológica.....	18
3.3	Diagnóstico	18
3.3.1	Sintomatologia do câncer de pulmão	18
3.3.2	Investigação e exames complementares	19
3.3.3	Estadiamento TNM e prognóstico de câncer de pulmão	19

3.4	Tratamento para câncer de pulmão não pequenas células em estágio metastático.....	21
3.4.1	Mutação <i>driver</i> ausente ou desconhecida	22
3.4.1.1	Terapia inicial	22
3.4.1.2	Terapia de manutenção.....	23
3.4.2	Mutação <i>driver</i> presente.....	23
3.4.2.1	Mutação EGFR positiva.....	23
3.4.2.2	Mutação ALK positiva.....	23
3.4.2.3	Outras mutações	24
4	MÉTODOS.....	25
4.1	Desenho do estudo.....	25
4.2	Local e período do estudo.....	25
4.3	População alvo e acessível.....	25
4.3.1	Critérios de inclusão	25
4.3.2	Critérios de exclusão	25
4.3.3	Tamanho da amostra.....	25
4.4	Variáveis do estudo.....	26
4.5	Metodologia da coleta de dados	26
4.6	Análise de dados.....	26
4.7	Análise estatística	27
4.8	Considerações éticas.....	27
5	RESULTADOS	29
6	DISCUSSÃO.....	38
7	CONCLUSÃO	42
	REFERÊNCIAS.....	43
	APÊNDICE	45
	ANEXO.....	47

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é o segundo mais comumente diagnosticado e a principal causa de mortalidade por câncer no mundo. Essa neoplasia é a causa primordial de mortalidade globalmente em homens, além de a segunda mais diagnosticada, antecedida apenas pelo câncer de próstata. Em relação às mulheres, é o terceiro câncer mais incidente, após o de mama e o colorretal; e o segundo mais mortal, depois do câncer de mama. ⁽¹⁾ No Brasil, não considerando tumores de pele não melanoma, os cânceres de traqueia, brônquio e pulmão ocupam a quarta posição entre os tipos de neoplasias mais frequentes. Além disso, são esperados 32.560 novos casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmão para cada ano entre 2023 e 2025. ⁽²⁾

O câncer de pulmão pode ser subdividido em duas grandes categorias, sendo elas câncer de pulmão pequenas células e câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). Nesse contexto, o CPNPC é responsável por 85% de todos os cânceres de pulmão e se apresenta tipicamente em estágios avançados. ⁽³⁾ Em relação ao prognóstico, a taxa de sobrevivência em 5 anos para CPNPC é de 28% para todos os estágios combinados, sendo de 65% para localizado, 37% para metástase regional e 9% para metástase distante. ⁽⁴⁾ Sob essa perspectiva, as metas para tratamento de pacientes com CPNPC metastático são prolongar a sobrevivência, diminuir a progressão do tumor e manter a qualidade de vida. ⁽⁵⁾

A quimioterapia é uma via de tratamento sistêmico citotóxico utilizada desde a década de 1990 para o tratamento de CPNPC ⁽⁶⁾ e costumava ser a intervenção padrão para pacientes com doença em estágio avançado até a introdução de novos agentes. Na última década, imunoterapias e inibidores de tirosina quinase revolucionaram o tratamento para câncer de pulmão não pequenas células em estágio avançado. ^{(7) (8)}

A imunoterapia para CPNPC em estágio avançado envolve anticorpos monoclonais anti-PD-1 (*programmed cell death protein 1*) e anti-PD-L1 (*programmed cell death protein ligand 1*). Estudos que demonstraram a superioridade dessas terapêuticas em comparação com quimioterapia levaram

à aprovação de diversos agentes antineoplásicos nos anos de 2015 e 2016 pela *Food and Drugs Administration* (FDA), sendo eles os anticorpos anti PD-1, nivolumabe e pembrolizumabe, e o anticorpo anti-PD-L1, atenzolizumabe.⁽⁹⁾

Outra via terapêutica para CPNPC tornou-se possível com a descoberta de intervenções em mutações oncogênicas nos genes *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) e *epidermal growth factor receptor* (EGFR), permitindo que os tumores sejam alvo de inibidores de tirosina quinase (TKI).⁽⁵⁾ Os TKIs EGFR de primeira geração são erlotinibe e gefitinibe; os de segunda geração, afatinibe e dacomitinibe; e o de terceira geração, osimertinibe. Já os TKIs ALK de primeira geração, crizotinibe; os de segunda geração ceritinibe e alectinibe; e de nova geração, loratinibe.⁽⁸⁾ Nesse sentido, a introdução dessas terapias evidenciou a melhor terapêutica para pacientes que apresentam mutações positivas para ALK e EGFR e são tratamentos de primeira linha preferíveis para esse subgrupo.⁽⁵⁾

Apesar de extensas publicações demonstrando a superioridade de novos agentes terapêuticos para o CPNPC em estágio avançado, carecem estudos comparando a sobrevida geral entre subgrupos utilizando quimioterapia, imunoterápicos e inibidores de tirosina quinase. Ainda, estudos de mundo real proporcionam complemento de evidências científicas geradas em ensaios clínicos randomizados e contribuem para a generalização dos achados para a população, além de gerar dados sobre efetividade de terapêuticas na prática médica diária.⁽¹⁰⁾

Diante disso, esse estudo se propõe a estudar desfechos de mundo real com a incorporação de novos agentes em câncer de pulmão não pequenas células em estágio metastático no Brasil. Dessa forma, considerando a alta prevalência e mortalidade dessa doença, as evidências desse estudo podem contribuir para guiar a prática clínica na escolha das melhores terapêuticas, buscando beneficiar os pacientes no que tange a aumento da sobrevida global, sobrevivência livre de progressão e melhor qualidade de vida.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Descrever a sobrevida do CPNPC metastático para todos os pacientes e para cada modalidade de tratamento (quimioterapia, imunoterapia, imunoterapia + quimioterapia e inibidores de tirosina quinase) nos últimos 6 anos.

2.2 Objetivo secundário

Descrever a adoção de novas terapias em CPNPC metastático nos últimos 6 anos, em primeira, segunda e terceira linhas de tratamento.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Epidemiologia do câncer de pulmão

3.1.1 Estatísticas mundiais e brasileiras de câncer de pulmão

O câncer lidera as causas de morte e se configura como barreira para o aumento da expectativa de vida em todo o mundo. Na maior parte dos países, se configura como primeira ou segunda causa de morte prematura, antes dos 70 anos. Nesse cenário, o impacto de incidência e mortalidade por câncer globalmente vem aumentando de forma acelerada no cenário mundial, resultado de transições demográficas, com o envelhecimento populacional, e de mudanças de hábitos de vida e do ambiente, com alterações na dieta e exposição a poluentes. ⁽¹⁾⁽²⁾

O câncer de pulmão é a principal causa de mortalidade por câncer no mundo. Globalmente, no ano de 2020, o câncer de pulmão se configurou como a principal causa de mortalidade por câncer, com 1,8 milhões de mortes, representando 18,4% de todas as mortes por câncer. Ainda, no mesmo ano, correspondeu ao segundo câncer mais incidente, com mais de 2,2 milhões de novos casos, atrás apenas do câncer de mama, porém com uma diferença pouco significativa de cerca de 50 mil casos. ⁽⁸⁾

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer entre os homens e o segundo mais diagnosticado, antecedido apenas pelo câncer de próstata. Enquanto isso, entre as mulheres, equivale ao segundo câncer mais mortal, atrás do câncer de mama, e o terceiro mais incidente, precedido pelo câncer de mama e câncer colorretal. Ambas as taxas de incidência e mortalidade são cerca de duas vezes maiores em homens, com relação homem-mulher variando desde 1,2 na América do Norte para 5,6 no continente africano. A variação de incidência e mortalidade, tanto entre homens e mulheres quanto entre países do mundo, reflete os hábitos tabagistas da população, uma vez que o tabagismo representa o principal fator de risco para câncer de pulmão, presente em mais de 80% dos diagnósticos. ⁽¹⁾

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que as taxas de mortalidade mundiais de câncer de pulmão vão continuar crescendo, principalmente como consequência do aumento mundial do consumo de tabaco. ⁽⁸⁾ Tal ascendência

ocorre principalmente em regiões do mundo em desenvolvimento, refletindo em taxas de incidência e de mortalidade em elevação globalmente, apesar da queda dessas taxas em alguns países como os Estados Unidos secundária à redução da prevalência de tabagismo. ⁽¹³⁾

No Brasil, não considerando os cânceres de pele não melanoma, os cânceres de traqueia, brônquios e pulmões são o quarto tipo mais frequente. Segundo as estimativas para homens em 2023, os cânceres de traqueia, brônquios e pulmão ocupam o terceiro lugar, após próstata e colorretal, enquanto para as mulheres ocupam o quarto lugar, após mama, colorretal e colo de útero. Para cada triênio dos anos de 2023 a 2025 são esperados 32.590 novos casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmões, o equivalente a um risco de 15,06 casos por 100.000 habitantes, com 18.020 casos entre homens e 14.540 novos casos entre mulheres. ⁽²⁾Em relação à mortalidade na população brasileira em 2021, o câncer de traqueia, brônquios e pulmões representou a segunda maior causa de mortalidade por câncer em ambos os sexos, sendo 15.987 óbitos para homens (13,2%), atrás do câncer de próstata com 16.300 (13,5%) e 12.977 para mulheres, precedido pelo câncer de mama com 18.139 óbitos (16,4%). ⁽¹⁴⁾

3.1.2 Fatores de risco para câncer de pulmão

3.1.2.1 Não modificáveis

A idade média para o diagnóstico de câncer de pulmão é de 70 anos. Cerca de 53% dos casos ocorrem na faixa etária de 55 a 74 anos, enquanto 37% ocorrem em maiores de 75 anos. A tumorigênese no pulmão se inicia décadas depois da exposição do paciente a agentes carcinogênicos, o que pode explicar o curso temporal da doença. Além disso, o envelhecimento biológico também contribui para o desenvolvimento de câncer, com o encurtamento dos telômeros e com as células perdendo a capacidade reparo de dano ao DNA, resultando no desenvolvimento de células aberrantes. ⁽¹⁵⁾

O gênero e a raça apresentam-se de forma conflitante na literatura como fatores de risco. É importante considerar que aspectos socioeconômicos e o hábito tabágico se apresentam como fortes confundidores de dados observacionais. Sabe-se que os homens apresentam globalmente um risco cerca de 2 vezes maior de apresentar câncer de pulmão em relação a mulheres, mas deve-se

considerar que o hábito tabagista é mais prevalente no sexo masculino. Por outro lado, o câncer de pulmão é mais incidente entre mulheres não tabagistas do que em homens não tabagistas, porém ainda não é esclarecido se mulheres são mais susceptíveis a essa neoplasia. Em relação a diferenças entre etnias, nos Estados Unidos, o câncer de pulmão é mais incidente em homens afro-americanos em comparação a hispânicos e asiáticos, enquanto mulheres caucasianas apresentam incidência mais elevada do que afro-americanas, hispânicas e asiáticas. ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾

A herdabilidade do risco de câncer de pulmão foi sugerida por discrepâncias de apresentação de câncer de pulmão entre fumantes e não fumantes. Um histórico familiar positivo para câncer de pulmão aumenta o risco em 1,7 vezes, segundo meta-análise europeia. Se o histórico estiver presente em familiares de primeiro grau, o risco pode aumentar de 2 a 4 vezes. Estudos de associação genética não encontraram mutações germinativas específicas ou síndromes genéticas que apresentem fator de risco para câncer de pulmão, porém, algumas regiões cromossômicas foram associadas com maior susceptibilidade hereditária para câncer: o locus 5p15, que inclui genes para a transcriptase reversa da telomerase, 6p21, relacionado com a regulação de proteína G e 15q25-26, que mostrou risco aumentado de desenvolvimento de dependência à nicotina. ⁽¹⁵⁾

3.1.2.2 Modificáveis

O tabagismo representa o fator de risco modificável mais importante para o câncer de pulmão. É estimado que 85 a 90% dos casos de cânceres de pulmão são atribuídos ao tabagismo. Além desse carcinógeno possuir grande impacto na tumorigênese, a interrupção do hábito tabágico é considerada a ação preventiva mais eficaz para redução de mortalidade. O risco de desenvolver câncer de pulmão é de 5 a 10 vezes maior para o paciente tabagista do que para o não tabagista, além de possuir associação com tempo e intensidade. Ainda, o tabagismo passivo apresenta aumento de 20 a 30% no risco de câncer de pulmão. Cigarros eletrônicos não possuem riscos a longo prazo totalmente conhecidos, porém contêm substâncias carcinogênicas e aditivas qualitativa e quantitativamente desconhecidas, uma vez que não são regulamentados. ^(8,15)

A exposição ocupacional a asbestos contribui para em média 5 a 10% dos casos de câncer de pulmão globalmente, sendo o agente ocupacional mais prevalente e mais associado com risco de doenças pulmonares, como carcinomas broncogênicos. Além disso, seu efeito é sinérgico com o tabagismo, com risco aumentado de até 14 vezes com exposição a ambos os fatores. O radônio é um gás natural gerado pelo decaimento de urânio no solo cuja exposição contribui para cerca de 10% dos casos de cânceres de pulmão, possuindo efeito sinérgico associado com o tabagismo. Ainda, o arsênico, metal componente do solo, e a combustão do gás natural apresentam aumento de risco para desenvolvimento de neoplasia de pulmão, sendo mais prevalentes em regiões de industrialização crescente e desordenada.^(15,16)

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresenta de 6 a 13 vezes maior risco para câncer de pulmão, mesmo entre não fumantes, uma vez que se oportuniza um ambiente de inflamação crônica.⁽¹⁵⁾

Outros fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de câncer de pulmão são exposição à radiação ionizante, inflamação crônica pulmonar por causas infecciosas, infecção pelo vírus HIV e HPV, além de relação de aumento leve com consumo de álcool e obesidade.^(15,16)

3.2 Patologia

3.2.1 Câncer de pulmão pequenas células e câncer de pulmão não pequenas células

O câncer de pulmão é classificado em duas grandes categorias: o câncer de pulmão pequenas células, presente em 15% dos pacientes e o câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), correspondente a 85%. O câncer de pulmão pequenas células possui comportamento mais agressivo e é tratado de forma não cirúrgica na maior parte dos casos, enquanto o CPNPC é tratado combinando cirurgia e terapia adjuvante.⁽¹⁷⁾

O reconhecimento da diversidade histológica de tumores de CPNPC levou à sua subclassificação pela OMS em 2004 em adenocarcinoma, carcinoma escamoso espinocelular (CEC) e carcinoma de grandes células.⁽¹⁸⁾ Até a década de 1980, o CEC era o subtipo mais frequente, entretanto foi ultrapassado pelo

adenocarcinoma devido a mudanças na fabricação de cigarros e maior adesão do sexo feminino ao tabagismo. ⁽¹⁷⁾

3.2.2 Subtipos histológicos de câncer de pulmão não pequenas células

3.2.2.1 Adenocarcinoma

Adenocarcinoma é o mais comum tipo de câncer de pulmão, correspondente a 40% dos casos de cânceres de pulmão e 60% dos casos de câncer de pulmão não pequenas células. O adenocarcinoma geralmente forma um tumor de localização periférica com fibrose central e acometimento da pleura. Essa neoplasia é definida como de origem epitelial com diferenciação glandular e produtora de mucina, usualmente expressando marcadores penumocíticos *thyroid transcription fator-1* (TTF-1) e napsina A, identificados em imunohistoquímica em mais de 85% dos casos. A classificação do adenocarcinoma apresentou refinamento significativo nos últimos anos, e esse subtipo de câncer pode ser subdividido em lepidico, acinar, papilífero, micropapilífero e sólido. Ainda, tipos mais raros de adenocarcinoma são adenocarcinoma mucinoso, entérico, colóide e fetal. Tais subclassificações do adenocarcinoma possuem forte relação clínica e são úteis para traçar o prognóstico dos pacientes. Múltiplas alterações gênicas podem ocorrer em adenocarcinomas, o que permitiu aprovação de terapias alvo moleculares para aumentar a sobrevida dos pacientes. ^(17,18)

3.2.2.2 Carcinoma escamoso espinocelular

O carcinoma de células escamosas ou carcinoma espinocelular (CEC) representa cerca de 20% dos cânceres de pulmão. Essa neoplasia geralmente ocorre na parte central do pulmão, em vias aéreas maiores, e pode formar cavidades quando atingem grande tamanho. As características do CEC são a presença de queratinização, podendo formar pérolas córneas, e padrão sólido de crescimento, geralmente expressando marcadores em imunohistoquímica p40, CK5/6, CK5 e p63. Nas células desse tumor estão ausentes estruturas glandulares e produção de mucina, e o TTF-1 é geralmente negativo. Os CECs são classificados em queratinizantes, não queratinizantes e basalóides, divisão que, ao contrário do que ocorre nos adenocarcinomas, não possui utilidade prognóstica, com exceção do tipo basalóides que possui resistência à

quimioterapia citotóxica. Entretanto, a subdivisão do CEC possui grande implicação para escolha de terapias e evitar complicações, como evitar o uso de bevacizumabe em pacientes com CEC, o que pode precipitar hemorragia pulmonar, colocando o paciente em risco de vida. A taxa de sobrevivência é significativamente maior em pacientes com CEC do que com adenocarcinoma.⁽¹⁸⁾

3.2.2.3 Carcinoma de grandes células

O carcinoma de grandes células representa uma minoria dos casos de CPNPC e menos de 3% dos casos de cânceres de pulmão. Pode ser caracterizado por ausência de morfologia e imunohistoquímica típicos de outras linhagens celulares. Esse tumor possui células poligonais grandes com núcleos pleomórficos. O carcinoma de grandes células só pode ter diagnóstico definido em produtos de ressecções cirúrgicas com avaliação imunohistoquímica rígida, devendo também ser considerada a avaliação por testagem biomolecular. Comparado a outros tipos de CPNPC, o carcinoma de grandes células possui um prognóstico ruim.⁽¹⁸⁾

3.2.3 Perfil molecular do câncer de pulmão não pequenas células

Além do diagnóstico histológico, a testagem molecular do câncer de pulmão deve ser considerada para a escolha da terapia. Atualmente são englobados na prática duas categorias de testes: a detecção de alterações oncogênicas alvo e a testagem de biomarcadores para terapia imuno-oncológica.^(19,20)

3.2.3.1 Detecção de alterações oncogênicas alvo

Diversas alterações oncogênicas representam fortes biomarcadores preditivos e excepcionais alvos terapêuticos. Em geral, essas alterações são mutualmente excludentes. Tumores com essas peculiaridades são mais comuns em nunca fumantes (nunca fumaram ou fumaram menos que 100 cigarros na vida), ex-fumantes há muito tempo (mais de 10 anos) ou fumantes leves (menos que 15 anos-maço), mas podem também ser achadas em tabagistas. Além disso, os pacientes tendem a ser mais jovens, mulheres e com etnia do leste asiático, principalmente em mutações EGFR (*epidermal growth factor receptor*). A grande maioria de cânceres de pulmão com alterações oncogênicas são

adenocarcinomas. Assim, todos os pacientes com adenocarcinoma devem ser realizar testagem molecular. Essa conduta não é recomendada em casos de CEC, a não ser em raras circunstâncias de CEC em pacientes ex-fumantes há muito tempo ou fumantes leves. Na maioria dos países europeus, é mandatória a testagem de mutações EGFR e rearranjos envolvendo os genes ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) e ROS1. Ainda, mutações BRA V600E, HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*), MET e mutações envolvendo RET e NTRK1 (*neurotropic tropomyosin receptor kinase 1*) podem ser pesquisadas. (19)

O EGFR é um gene que codifica uma proteína transmembrana ancorada a um TKD (*tyrosin kinase domain*) intracelular. A ativação do receptor desencadeia a autofosforilação de resíduos de tirosina e desencadeia uma cascata de proteínas sinalizados que incluem as vias MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-related kinase*), PI3K-AKT-mTOR e JNK, além de outras envolvidas na migração, adesão e proliferação celular. Anormalidades nessas vias são observadas em casos de CPNPC com mutações no gene EGFR, gerando aumento de proliferação celular, inibição do processo de apoptose, angiogênese, progressão metastática e quimioresistência. Enquanto as mutações desestabilizam o receptor, por outro lado, estão associadas à hipersensibilidade a terapias TKIs (*tyrosin kynase inhibithors*), se configurando como o biomarcador mais confiável para prever resposta a monoterapia com TKIs de primeira linha e o fator prognóstico mais importante em casos de adenocarcinoma em estágio avançado. (19,20)

O gene ALK codifica uma proteína transmembrana pertencente a família de receptores de insulina RTK. Os mecanismos de ativação do ALK não são completamente compreendidos, mas o processo resulta na estimulação das cascatas MAPK, PI3K/mTOR, JAK-STAT, e SHH. Em condições patológicas, a ativação dessas vias aumenta a proliferação celular e o metabolismo, migração, sobrevivência e inibem apoptose. Os rearranjos são comumente detectados em adenocarcinomas de pulmão com crescimento predominantemente sólido, apesar de esporadicamente relatados em CEC. Tumores com ALK positivo apresentam clínica extremamente agressiva. Apesar de ser um importante fator

preditivo para resposta a TKIs, os tumores geralmente desenvolvem resistência a crizotinibe. ^(19,20)

3.2.3.2 Testagem de biomarcador para terapia imuno-oncológica

Os níveis tumorais de expressão de PD-L1 (*programmed cell death protein ligand 1*) são essenciais para determinar a terapêutica de pacientes com CPNPC em estágio avançado, sendo o melhor biomarcador para determinar tratamento com inibidores de checkpoint. Esse teste é baseado no percentual de células tumorais viáveis que possuem marcação de imunohistoquímica positiva, e existe uma relação entre o percentual expressado e a probabilidade do paciente se beneficiar da terapia com agentes anti-PD-1 ou PD-L1. ⁽²⁰⁾

3.3 Diagnóstico

3.3.1 Sintomatologia do câncer de pulmão

Os sintomas do câncer de pulmão podem ser respiratórios, constitucionais ou envolver ambos os aspectos. A tosse é o sintoma mais comum (75% dos casos), seguido por perda ponderal (cerca de 68%). Ainda, pacientes podem apresentar dispneia, dor torácica e hemoptise. Outros sintomas menos comuns são baqueteamento digital e febre. Ainda, mais raros no CPNPC, pode ocorrer obstrução de veia cava, disfagia e rouquidão devido ao efeito compressivo do tumor. ⁽²¹⁾

A menor parte dos pacientes pode se apresentar assintomática, sendo descrita 13% em estudo italiano com 1277 pacientes. A ausência de sintomas parece indicar melhor prognóstico em 5 anos, sendo de 18% em pacientes assintomáticos e 12% em pacientes com sintomas no tumor primário. ⁽²¹⁾

Uma média de 30 a 40% dos casos de CPNPC apresenta metástase, sendo os sítios de disseminação mais comuns: osso, pulmão, cérebro, fígado, glândulas adrenais e linfonodos intrabdominais. Nesses casos, podem se desenvolver sintomas específicos dos sítios metastáticos. ⁽²¹⁾

A disseminação intratorácica do câncer de pulmão pode desencadear a síndrome de Pancoast, que representam 3 a 5% dos casos de CA de pulmão, cujos 95% dos casos ocorrem em CPNPC. Esses tumores se localizam no sulco

pulmonar superior e podem envolver plexo braquial, sistema nervoso simpático paravertebral e gânglio estrelado, causando sintomas como dor, mudança de temperatura da pele e atrofia da musculatura ao longo da raiz nervosa acometida, além de síndrome de Horner, caracterizada por miose, ptose e anidrose ipsilateral. ^(21,22)

3.3.2 Investigação e exames complementares

Um quadro clínico sugestivo de câncer de pulmão deve ser inicialmente investigado com anamnese e exame físico, radiografia de tórax e exames laboratoriais de bioquímica incluindo hemograma, funções renal e hepática, desidrogenase láctica (DHL), cálcio e albumina. ⁽²³⁾

A próxima etapa de investigação consiste em exames de imagem mais complexos, sendo esses tomografia computadorizada (TC), tomografia computadorizada por emissão de prótons com fluordexiglicose (PET-CT) e ressonância nuclear magnética do encéfalo, além de broncoscopia com biópsia. A TC de tórax possibilita avaliação do tamanho e localização do tumor primário, além de indicar anormalidades em linfonodos hilares e mediastinais. Já a PET-CT é um exame mais sensível e específico, sendo útil no estadiamento do mediastino e para identificação de metástases. Exames ainda mais complexos e invasivos consistem em mediastinoscopia, toracocentese, biópsia transcutânea e cirurgia torácica vídeo assistida. ⁽²⁴⁾

O diagnóstico definitivo é histológico, portanto, obtido através da biópsia do tumor. Lesões centrais são preferencialmente acessadas por meio de broncoscopia, enquanto em lesões periféricas se dá preferência para a biópsia transcutânea guiada por imagem. ⁽²⁴⁾

3.3.3 Estadiamento TNM e prognóstico de câncer de pulmão

O estadiamento atual do câncer de pulmão segue a classificação TNM oitava edição, publicada em 2018, conforme critérios no Quadro 1 e agrupamento por estágio no Quadro 2. ⁽²⁵⁾

Quadro 1: Classificação TNM para o câncer de pulmão - 8ª edição: características tumorais e invasão regional e à distância

Classificação TNM para o câncer de pulmão - 8ª edição: características tumorais e invasão regional e à distância	
Tx:	celulas tumorais identificadas em lavado broncoalveolar mas não avaliado por imagens
T0:	nenhuma evidência tumoral
Tis:	Carcinoma in Situ
T1:	≤ 3cm, envolvido por parenquima e sem envolvimento de brônquios
T1a(mi):	componente invasor ≤ 5mm
T1a:	≤ 1cm
T1b:	1 a ≤ 2cm
T1c:	≥ 2 a ≤ 3cm
T2:	> 3cm a ≤ 5cm, envolvimento do brônquio principal sem envolvimento da carina (independente da distância da carina), envolvimento da pleura visceral, presença de
T2a:	>3 a ≤ 4cm
T2b:	>4 a ≤ 5cm
T3:	>5 a ≤ 7cm ou qualquer T com envolvimento de estruturas da parede torácica, pericárdio,
T4:	>7cm ou invasão do mediastino, diafragma, coração, grandes vasos, nervo laringeo recorrente, carina, traqueia, esôfago, coluna ou outros lobos do pulmão ipsilateral
N	
N1:	linfonodos ipsilaterais peri-brônquicos e/ou hilares e linfonodos intrapulmomares
N2:	linfonodos ipsilaterais mediastinais ou linfonodos subcarinais
N3:	linfonodos contralaterais hilares ou mediastinais ou linfonodos supraclaviculares e
M	
M1a:	metástases intra-torácicas- pulmão contra-lateral ou pericárdio, pleura/derrame pleural
M1b:	metástase única extra-torácica
M1c:	múltiplas metástases extra-torácicas em um ou mais órgãos

Fonte: AJCC

Quadro 2: Classificação TNM para o câncer de pulmão - 8ª edição: agrupamento por estágio

Classificação TNM para o câncer de pulmão - 8ª edição: agrupamento por estágio				
	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Fonte: AJCC

O prognóstico do câncer de pulmão pode ser influenciado por diversos fatores, dentre eles a idade, hábito tabágico, outros fatores de risco, tipo histológico, presença de mutações e status de PD-L1, porém, o principal fator é o estadiamento TNM ao diagnóstico. As taxas de sobrevida em cinco anos podem variar desde 93% para estágio clínico IA1 até 0% para IVB, conforme Quadro 3. (25)

Quadro 3: Sobrevida em 5 anos de acordo com estadiamento TNM

Sobrevida em 5 anos de acordo com estadiamento TNM	
Estágio clínico	Sobrevida em 5 anos
IA1	92%
IA2	83%
IA3	77%
IB	68%
IIA	60%
IIB	53%
IIIA	36%
IIIB	26%
IIIC	13%
IVA	10%
IVB	0%

Fonte: AJCC

3.4 Tratamento para câncer de pulmão não pequenas células em estágio metastático

As metas para tratamento de pacientes com CPNPC metastático são aumentar a sobrevivência e manter a qualidade de vida, buscando minimizar os efeitos colaterais do tratamento. Alguns fatores vão influenciar na escolha do tratamento do paciente, como os níveis tumorais de expressão de PD-L1 (*programmed cell death protein ligand 1*), a presença ou ausência de mutações *driver* EGFR e ALK, a extensão da doença e a histologia do tumor, se é escamoso ou não escamoso.

(5)

3.4.1 Mutação *driver* ausente ou desconhecida

3.4.1.1 Terapia inicial

Para pacientes com CPNPC, escamoso ou não escamoso, a terapia vai depender do nível de expressão de PD-L1. Em pacientes com níveis iguais ou maiores a 50%,   preferida a monoterapia com pembrolizumabe ou atezolizumabe, que demonstrou aumento na sobrevida geral comparado a quimioterapia dupla nessa popula o. Caso o tumor seja rapidamente progressivo,   preferido combinar quimioterapia e pembrolizumabe. Algumas contraindica es para a imunoterapia incluem doenças do tecido conjuntivo, reumatológicas ou de pulmão intersticial. Para pacientes com expressão de PD-L1 menor que 50%,   indicada a combina o de quimioterapia dupla associada a pembrolizumabe. ⁽⁵⁾

Não existe uma escolha ótima para a sele o de quimioterapias para combinar. Os tratamentos baseados em Cisplatina são levemente mais efetivos do que combina es de Carboplatina ou regimentos não platina, porém estão associados com aumento de toxicidade. Considerando que se trata de um tratamento paliativo, são preferíveis regimes de combina o de carboplatina em pacientes que recebem quimioterapia dupla. O regime baseado em pemetrexede são deve ser utilizado em pacientes com tumor não escamoso. Quando a quimioterapia   usada em tratamento inicial, deve ser limitada a quatro a seis ciclos. Em pacientes com CPNPC não escamoso com expressão de PD-L1 menor que 50%,   indicada a combina o de pemetrexede, carboplatina ou cisplatina e pembrolizumabe, com op es alternativas de quimioterapia dupla combinada com bevacizumabe, um anticorpo monoclonal, e associa o de quimioterapia dupla com bevacizumabe e atenzolizumabe. Para pacientes com histologia escamosa e PD-L1 menor que 50%,   indicado carboplatina com paclitaxel ou nabpaclitaxel, e pembrolizumabe. Ainda,   possível utilizar nivolumabe associado a ipilimumabe para pacientes com níveis de PD-L1 maiores ou iguais a 1%. ⁽⁵⁾

3.4.1.2 Terapia de manutenção

No tratamento inicial, o regime de quimioterapia geralmente é limitado a 4 a 6 ciclos. Caso não haja progressão de doença, é possível manter a terapia sistêmica para prolongar sobrevida geral e sobrevivência livre de progressão. Para pacientes inicialmente tratados com pemetrexede, carboplatina e pembrolizumabe, geralmente é usado pembrolizumabe e pemetrexede. Para outros pacientes tratados com dupla de quimioterapia, a manutenção com um único agente pode ser realizada, porém geralmente é descontinuada devido à toxicidade. Em pacientes tratados com monoterapia de pembrolizumabe, o tratamento normalmente é mantido até a progressão. ⁽⁵⁾

3.4.2 Mutações *driver* presente

3.4.2.1 Mutações EGFR positiva

Para pacientes com CPNPC com mutação EGFR presente, é indicado o tratamento com inibidores de tirosina quinase (TKIs) EGFR como agente único. Dentro os TKIs EGFR, o osimertinibe demonstrou superioridade em sobrevida livre de progressão quando comparado a erlotinibe e gefitinibe, sendo o agente preferencial para tratamento nesse grupo de pacientes. ⁽⁵⁾

Os TKIs EGFR geralmente não são combinados com dupla de quimioterapia baseada em platina em terapia inicial, devido à alta carga de toxicidade dessa associação. Atualmente, o osimertinibe é a terapia de escolha. ⁽⁵⁾

Se não houver evidência de toxicidade, o tratamento com TKIs EGFR é mantido até a progressão da doença. Em pacientes específicos, em que a progressão ocorreu em um sítio isolado, pode ser tratada com terapia local e com progressão de sintomas muito branda ou assintomática, a terapia com TKIs EGFR pode ser mantida após a progressão. Caso a quimioterapia seja adicionada no momento de progressão da doença, é necessário suspender a utilização de TKIs EGFR. ⁽⁵⁾

3.4.2.2 Mutações ALK positiva

O tratamento de escolha para pacientes com CPNPC em estágio metastático com mutação ALK presente é TKIs ALK. O alectinibe é o tratamento de primeira

linha preferível, e deve ser continuado caso não haja evidências significativas de toxicidade até que haja progressão. Uma alternativa para o alectinibe é o ceritinibe, terapia que também é potente. Além disso, brigatinibe é outro TKI ALK possível de ser usado como terapia para pacientes que progrediram o tumor ou que são intolerantes a crizotinibe. ⁽⁵⁾

3.4.2.3 Outras mutações

Outras mutações menos comuns podem ocorrer em pacientes com CPNPC, como c-ROS oncogene 1 (ROS1), BRAF, RET, TRK, MET, e *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS). Para tumores com essas características, existem inibidores específicos que devem ser associados no tratamento dos pacientes. ⁽⁵⁾

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional de coorte retrospectiva descritivo, que utilizou coleta de dados secundários de arquivos eletrônicos do banco de dados institucional da Oncoclínicas (OCICdb).

4.2 Local e período do estudo

Unidades da Oncoclínicas no Brasil, instituição privada, que utilizaram o sistema Tasy, prontuário eletrônico que permite amplo acesso aos dados, no período de 2017 a 2023.

4.3 População alvo e acessível

A população de interesse foi selecionada a partir do banco de dados central institucional da Oncoclínicas (OCICdb), que inclui dados de mais de 200.000 pacientes com câncer tratados em práticas de oncologia comunitária (mais de 8.000 casos de câncer de pulmão).

4.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes com CPNPC metastático com pelo menos 6 meses de acompanhamento.

4.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes com informações de variáveis críticas ausentes no prontuário e pacientes que fizeram uso de apenas uma dose de medicação.

4.3.3 Tamanho da amostra

Foram estudados todos os pacientes que preenchem os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. De acordo com a última estimativa do OCICdb, de 2017 a 2023, um total de 3.000 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) foram tratados nas unidades da Oncoclínicas. Estima-se que até 20% dos casos tiveram informações ausentes em variáveis críticas e, portanto, não foram incluídos na análise. Sendo assim, avaliamos cerca de 2.400 casos com dados informativos, o que é uma população-alvo viável para curadoria, de acordo

com o estudo detalhado nessa análise. Após aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 1944 pacientes para o estudo.

4.4 Variáveis do estudo

As variáveis estudadas foram sobrevida geral, sexo (masculino e feminino), idade por faixa etária (0-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89, 90-100 e > 100), dados demográficos em relação a região do Brasil (Centro Oeste, Nordeste, Sudeste e Sul) e terapia (quimioterapia, imunoterapia, anticorpos monoclonais e inibidores de tirosina quinase) para todos os pacientes incluídos. A variável tabagismo (fumante e não fumante) foi avaliada para os pacientes em que essa informação estava disponível.

4.5 Metodologia da coleta de dados

Foram combinados dados longitudinais de prontuários eletrônicos de saúde de todos os centros da Oncoclínicas em uma plataforma baseada na nuvem, que inclui dados estruturados de prontuários eletrônicos de saúde (dados demográficos do paciente, estágio da doença, prescrições de medicamentos antineoplásicos) com elementos de fontes não estruturadas (status de tabagismo de notas médicas) utilizando tecnologia baseada em técnicas de abstração. Curadores de dados treinados qualificaram os dados usando padrões *Minimal Common Oncology Data Elements* (mCODE) e uma ontologia predefinida, e buscaram ativamente desfechos críticos na trajetória da doença do paciente, incluindo linhas de tratamento, recidiva e eventos de morte. A vinculação externa dos registros de óbito nacionais ao OCICdb garantiu informações completas sobre os desfechos de sobrevida.

4.6 Análise de dados

Os pacientes foram avaliados de acordo com distribuição por linhas de tratamento (1ª linha, 2ª linha e 3ª linha), distribuição dos tratamentos de 1ª linha (quimioterapia, imunoterapia + quimioterapia, inibidores de tirosina quinase, imunoterapia, anticorpos monoclonais + quimioterapia e anticorpos monoclonais), distribuição dos quimioterápicos de 1ª linha, distribuição dos imunoterápicos + quimioterapia de 1ª linha, distribuição dos inibidores de tirosina quinase de 1ª linha, distribuição dos imunoterápicos de 1ª linha, distribuição dos

tratamentos de 2ª linha (quimioterapia, imunoterapia + quimioterapia, inibidores de tirosina quinase, imunoterapia, anticorpos monoclonais + quimioterapia e anticorpos monoclonais), distribuição dos quimioterápicos de 2ª linha, distribuição dos imunoterápicos de 2ª linha, distribuição dos inibidores de tirosina quinase de 2ª linha, distribuição dos imunoterápicos + quimioterapia de 2ª linha, distribuição dos tratamentos de 3ª linha (quimioterapia, imunoterapia + quimioterapia, inibidores de tirosina quinase, imunoterapia, anticorpos monoclonais + quimioterapia e anticorpos monoclonais), distribuição dos quimioterápicos de 3ª linha, distribuição dos imunoterápicos de 3ª linha, distribuição dos inibidores de tirosina quinase de 3ª linha, distribuição dos imunoterápicos + quimioterapia de 3ª linha. Ainda, a sobrevida geral dos pacientes foi descrita para todos os pacientes e em subgrupos (quimioterapia isolada, imunoterapia isolada, quimioterapia + imunoterapia e inibidores de tirosina). Para a análise de sobrevida geral dos pacientes, foram realizadas imputação de óbitos aos pacientes cujo último atendimento ocorreu antes de 2021. Esta atribuição baseou-se na mediana de tempo entre o último atendimento e o óbito registrado no sistema, calculada para os pacientes com registro de óbito. A imputação de dados não ultrapassou 15% do total de óbitos da base de dados.

4.7 Análise estatística

O Microsoft Excel foi utilizado para análise exploratória de dados, incluindo proporções e contagens absolutas para dados qualitativos, bem como medidas de tendência central para dados quantitativos. Na análise de tempo até o evento, foi executado o uso do Kaplan-Meier para avaliar o tempo médio até os eventos com um Intervalo de Confiança de 95%. Todos os testes estatísticos e avaliações detalhadas foram feitas no ambiente R de programação.

4.8 Considerações éticas

As regulamentações existentes sobre privacidade de dados foram seguidas e o banco de dados institucional da Oncoclínicas está em conformidade com o Regulamento Geral de Proteção de Dados. Os pacientes foram previamente questionados sobre o desejo de disponibilizar seus dados para o banco de dados da Oncoclínicas para fins de pesquisa e sem remuneração. Caso o paciente não

concordasse com a disponibilização de dados, o atendimento e tratamento seriam seguidos normalmente. Os pacientes cujos registros foram acessíveis no OCICdb nos últimos anos assinaram um formulário de consentimento institucional (Apêndice A) informando que autorizavam o uso de dados de saúde desidentificados e agregados para fins de pesquisa. Considerando que se trata de um estudo baseado em dados de prontuário, este apresentava o risco de vazamento de dados, possibilidade que foi minimizada anonimizando a fonte de dados utilizada para a pesquisa proposta antes da análise estatística e relatórios, de acordo com os requisitos legais, regulatórios e de conformidade. Além disso, os dados foram restringidos e não há informações ou possibilidade de contato com pacientes e seus respectivos médicos após a coleta. Como benefícios, este estudo se propôs a gerar dados sobre a efetividade de terapêuticas para CPNPC na prática médica diária, buscando auxiliar os profissionais de saúde no processo decisório de escolha da terapêutica mais apropriada e beneficiar os pacientes no que tange a aumento da sobrevida global, sobrevivência livre de progressão e melhor qualidade de vida, que se estendem aos sujeitos da pesquisa e futuros pacientes. Dessa forma, os benefícios desse trabalho superaram os riscos, possibilitando gerar conhecimento científico para auxiliar na prática clínica com mínima possibilidade de risco, que foi reduzido pelas técnicas previamente descritas. Esse projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Santo Antônio/Obras Sociais Irmã Dulce – OSID, sob o Número do parecer 6.685.071 (Anexo A).

5 RESULTADOS

A amostra foi constituída por 1944 pacientes, sendo a maioria do sexo masculino (51,7%), com a mediana de idade de 71 anos, e predominantemente da região Sudeste (66,8%). Em relação ao status de fumante, a maioria dos pacientes não possuía essa descrição no prontuário (85,96%), porém, dentre os dados existentes (14,05%), encontrou-se a maioria de fumantes, correspondendo a 24,5% dentre os pacientes com essa variável disponível. No que tange ao diagnóstico histológico do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), foi predominante de subtipo desconhecido (56,94%), seguido de adenocarcinoma (36,81%) e, por fim, escamoso (3,24%). Os dados sociodemográficos dos pacientes incluídos no estudo podem ser observados na Tabela 1.

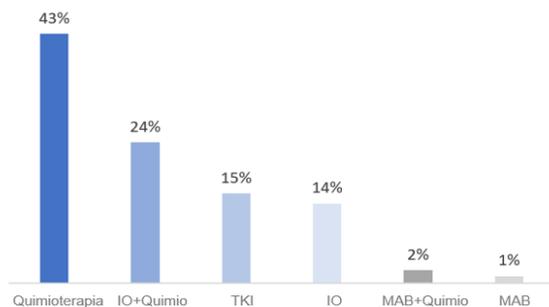
Tabela 1 – Dados sociodemográficos dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) tratados nas unidades da Oncoclínicas entre 2017 e 2023

Dados sociodemográficos	n, %
Gênero	
Masculino	1006 (51,7%)
Feminino	938 (48,3%)
Idade - faixa etária	
Mediana	71 (22-101)
0-29	7 (0,3%)
30-39	26 (1,1%)
40-49	95 (4,2%)
50-59	210 (9,2%)
60-69	642 (28,3%)
70-79	822 (36,2%)
80-89	418 (18,4%)
90-100	51 (2,2%)
>100	1 (0%)
Região	
Centro Oeste	114 (5,9%)
Nordeste	391 (20,1%)
Sudeste	1299 (66,8%)
Sul	140 (7,2%)
Status Fumante	
Sem dados	1671 (85,96%)
Não Fumante	68 (3,5%)
Fumante	205 (10,55%)
Histologia	
Adenocarcinoma	774 (39,81%)
Escamoso	63 (3,24%)
Desconhecido	1107 (56,94%)

Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

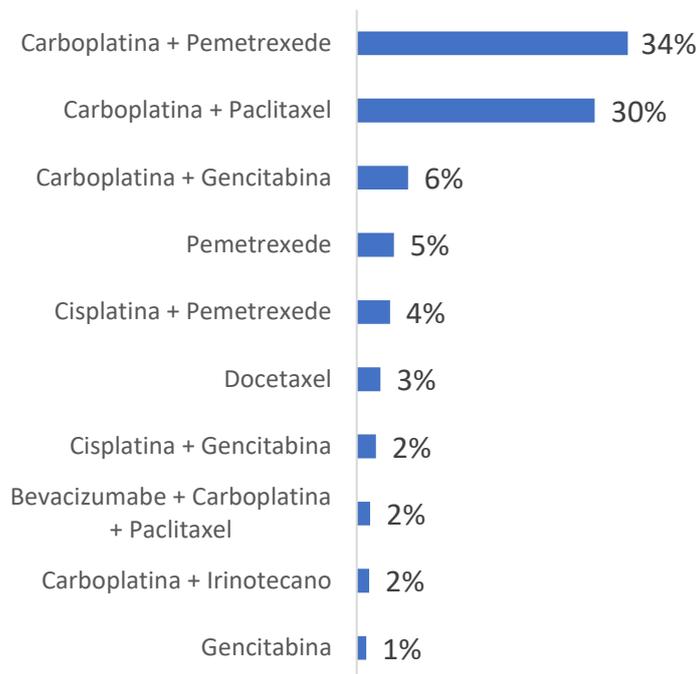
Avaliando a distribuição dos tratamentos de primeira linha para CPNPC metastático, o uso de quimioterapia isolada demonstrou-se predominante (43%), seguido da combinação de quimioterapia e imunoterapia (24%) e em sequência por inibidor de tirosina quinase (TKI) (15%). Ademais, o uso de imunoterapia (IO) representa a quarta terapia mais utilizada, seguida de anticorpos monoclonais (MAB) combinados com quimioterapia e, por fim, MAB isolado. Em relação aos tratamentos utilizados em cada categoria de primeira linha de tratamento, a maioria dos quimioterápicos correspondeu à combinação de carboplatina e pemetrexede (34%), seguida de carboplatina e paclitaxel (30%). Ainda, percebe-se que, no geral, a quimioterapia mais utilizada foi a combinação de carboplatina com outros agentes, correspondente a 74%. Dentre as imunoterapias (IO) mais utilizadas verificou-se pembrolizumabe (55%) e nivolumabe (31%). Considerando o TKI utilizado na maioria dos tratamentos, demonstrou-se o osimertinibe (51%). Por fim, o tratamento combinado de quimioterapia e imunoterapia mais frequentemente descrito correspondeu a pembrolizumabe, carboplatina e pemetrexede (69%). As distribuições dos tratamentos de primeira linha estão demonstradas nos gráficos 1 a 5.

Gráfico 1 - Distribuição dos tratamentos de 1ª linha para CPNPC metastático



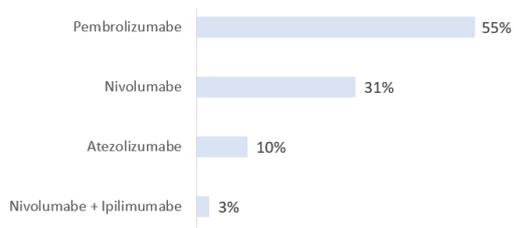
Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 2 – Distribuição de quimioterapias de 1ª linha de tratamento para CPNPC metastático



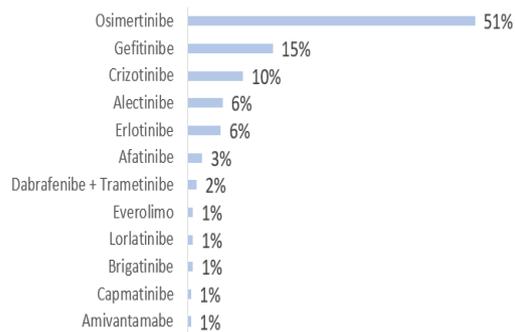
Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 3 – Distribuição dos imunoterápicos de 1ª linha de tratamento para CPNPC metastático



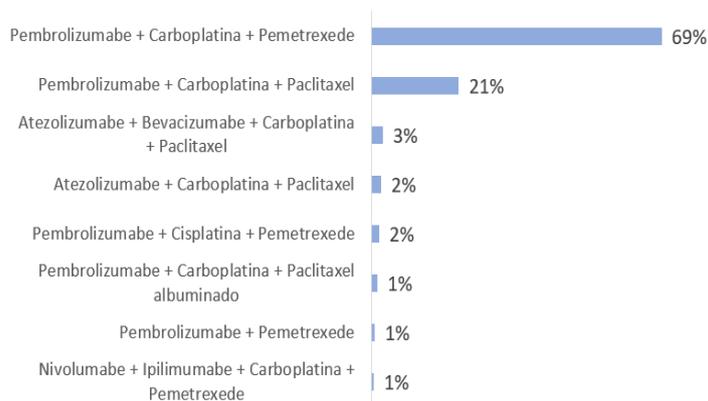
Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 4 – Distribuição de TKI de 1ª linha de tratamento para CPNPC metastático



Fonte: Banco de dados Oncoclínicaa

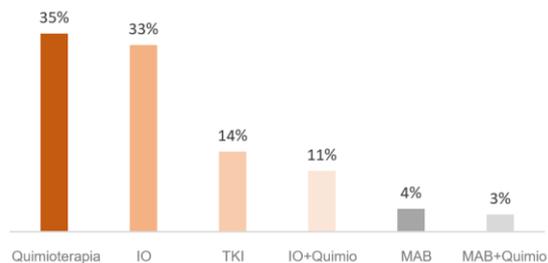
Gráfico 5 – Distribuição de imunoterapia e quimioterapia de 1ª linha de tratamento para CPNPC metastático



Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

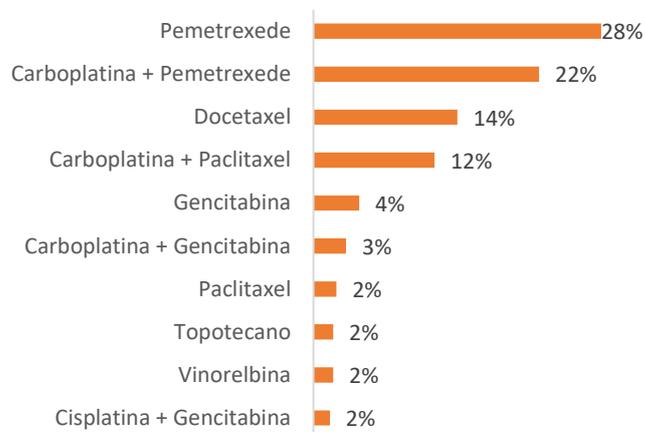
Na distribuição de tratamentos de segunda linha de tratamento para CPNPC metastático, predominou o uso de quimioterapia isolada (35%), seguida por IO (33%), TKI (14%) e combinação de IO e quimioterapia (11%). A quimioterapia isolada mais utilizada foi pemetrexede (28%), seguida pela combinação de carboplatina e pemetrexede (22%). Ainda, destaca-se no panorama geral a quimioterapia mais utilizada como a combinação de carboplatina com outros agentes, correspondente a 37%. Dentre os imunoterápicos, destacaram-se pembrolicumabe (65%) e nivolumabe (26%). No que tange ao uso de TKI, demonstrou-se predominante o tratamento com osimertinibe (39%). A combinação de quimioterapia e imunoterapia mais empregada foi pembrolicumabe, carboplatina e pemetrexede (61%). As distribuições dos tratamentos de segunda linha estão descritas nos gráficos 6 a 10.

Gráfico 6 – Distribuição dos tratamentos de 2ª linha de tratamento para CPNPC metastático



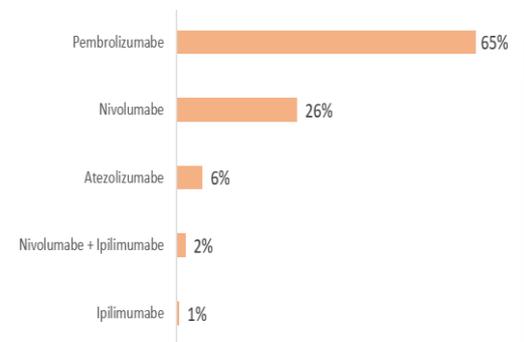
Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 7 – Distribuição das quimioterapias de 2ª linha de tratamento para CPNPC metastático



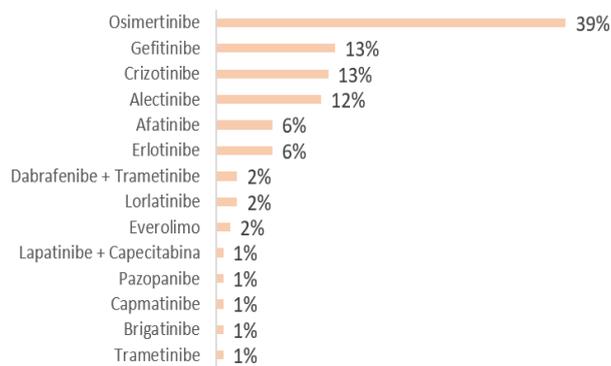
Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 8 – Distribuição dos imunoterápicos de 2ª linha de tratamento para CPNPC metastático



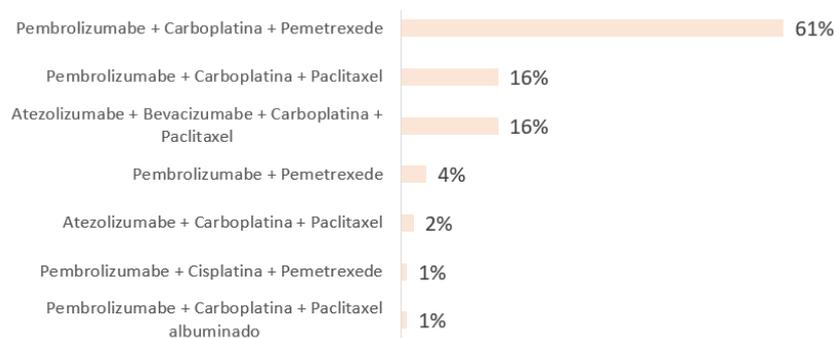
Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 9 – Distribuição de TKI de 2ª linha de tratamento para CPNPC metastático



Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

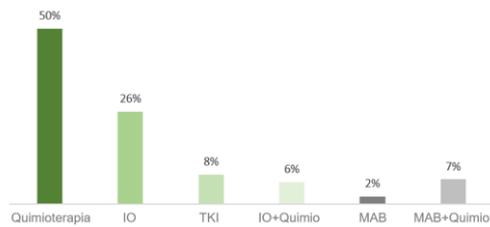
Gráfico 10 – Distribuição de imunoterapia e quimioterapia de 2ª linha de tratamento para CPNPC metastático



Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

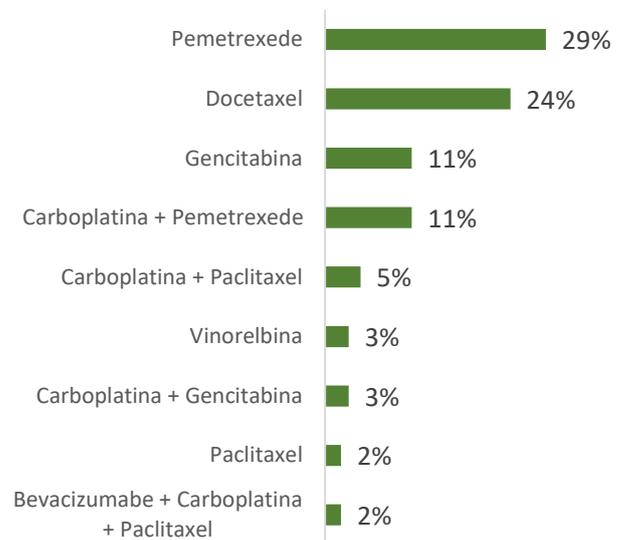
A distribuição dos tratamentos de terceira linha de tratamento para CPNPC metastático foi liderada por quimioterapia (50%), seguindo-se IO (26%), TKI (8%), anticorpos monoclonais (MAB) e quimioterapia (7%) e IO associada a quimioterapia (6%). O tratamento com quimioterapia mais empregado correspondeu a pemetrexede (29%), seguido por docetaxel (24%). As imunoterapias mais utilizadas no tratamento de terceira linha corresponderam a pembrolicumabe (49%) e nivolumabe (38%). O TKI mais frequentemente utilizado para o tratamento de terceira linha foi o osimertinibe (38%). A combinação predominante de imunoterapia e quimioterapia evidenciou a associação de pembrolicumabe, carboplatina e pemetrexede (71%). As distribuições dos tratamentos de terceira linha estão demonstradas nos gráficos 11 a 15.

Gráfico 11 – Distribuição dos tratamentos de 3ª linha de tratamento para CPNPC metastático



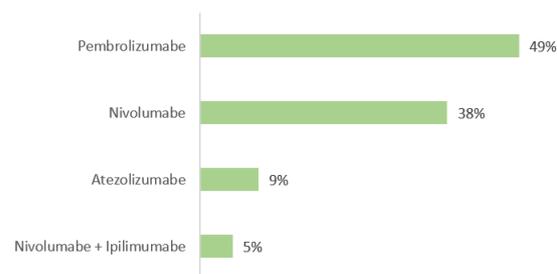
Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 12 - Distribuição dos quimioterápicos de 3ª linha de tratamento para CPNPC metastático



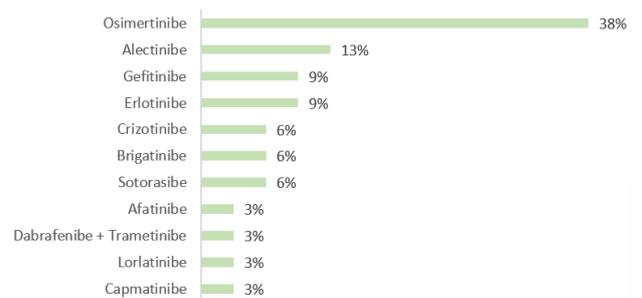
Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 13 – Distribuição dos imunoterápicos de 3ª linha de tratamento para CPNPC metastático



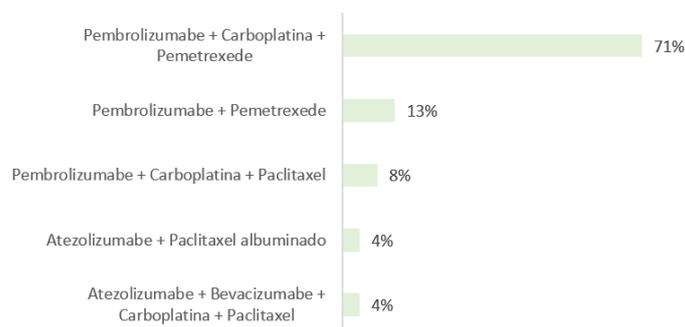
Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 14 - Distribuição de TKI de 3ª linha de tratamento para CPNPC metastático



Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 15 – Distribuição de imunoterapia e quimioterapia de 3ª linha de tratamento para CPNPC metastático

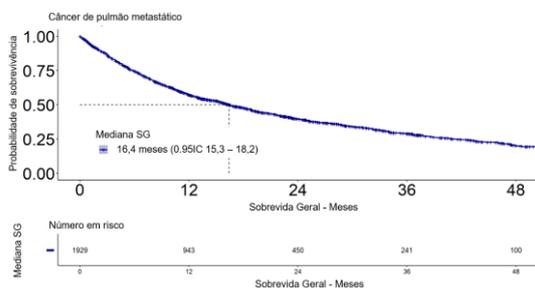


Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

A sobrevida geral (SG) dos pacientes do estudo foi avaliada a partir das curvas de Kaplan-Meier, com óbitos imputados. Durante a aplicação do Kaplan-Meier, 15 pacientes tiveram um erro de estimação de SG no momento de aplicar a fórmula de imputação de mortes, sendo eliminados dessa análise e resultando em uma avaliação de 1929 pacientes para sobrevida geral de todos os pacientes em tratamento para CPNPC metastático. Ainda, dentre os pacientes viabilizados para análise de SG, 67 pacientes não foram incluídos nos gráficos estratificados por terapia pois tiveram tratamento com TKI + IO, TKI + IO + Quimioterapia ou TKI + Quimioterapia na primeira linha, que podem ser pacientes em pesquisa ou situações especiais em que se iniciam terapias concomitantes, resultando em uma avaliação de terapias estratificadas com 1862 pacientes.

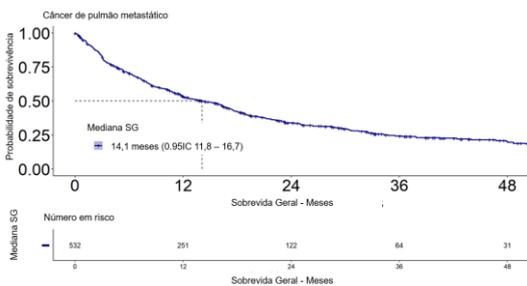
A SG de todos os pacientes encontrada foi a mediana de 16,4 meses (0,95IC 15,3 – 18,2), conforme gráfico 16. A SG dos pacientes em uso de quimioterapia isolada corresponde a 7,77 meses (0,95IC 6,37 - 9,2), descrita em gráfico 17. A sobrevida de pacientes em uso de imunoterapia isolada demonstrada no estudo foi de 14,1 meses (0,95IC 11,8 – 16,7), conforme gráfico 18. A SG da terapêutica de quimioterapia associada a imunoterapia foi de 13,9 meses (0,95IC 11,9 – 16,7), informada em gráfico 19. Por fim, a SG de pacientes em uso de TKI encontrada foi de 36,5 meses (0,95IC 26,5 – 42,5), representada no gráfico 20.

Gráfico 16 - Sobrevida geral de todos os pacientes em tratamento para CPNPC metastático



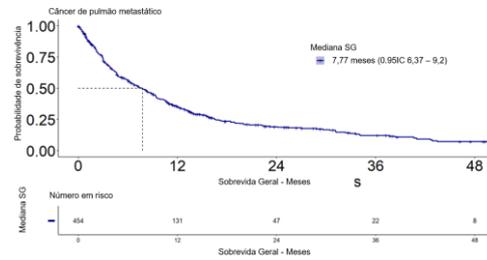
Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 18 - Sobrevida geral de pacientes em tratamento para CPNPC metastático com uso de imunoterapia isolada



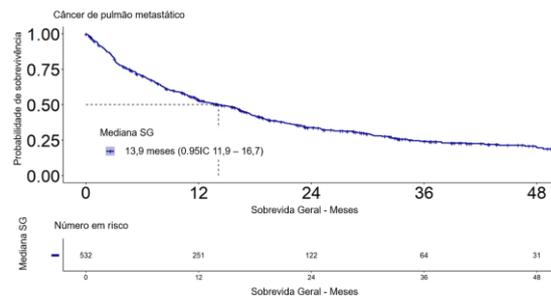
Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 17 - Sobrevida geral de pacientes em tratamento para CPNPC metastático com uso de quimioterapia isolada



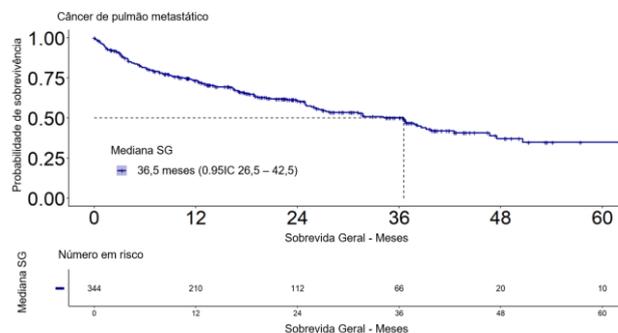
Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 19 - Sobrevida geral de pacientes em tratamento para CPNPC metastático com uso de quimioterapia e imunoterapia



Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

Gráfico 20 - Sobrevida geral de pacientes em tratamento para CPNPC metastático com uso TKI



Fonte: Banco de dados Oncoclínicas

6 DISCUSSÃO

A terapia mais utilizada nas três linhas de tratamento para câncer de pulmão não pequenas células metastático (CPNPCm) no atual estudo foi a quimioterapia isolada. Já o segundo tratamento com maior frequência correspondeu à imunoterapia (IO), sendo que na primeira linha o uso dessa modalidade terapêutica estava associada à quimioterapia. O terceiro tratamento mais frequente em todas as linhas correspondeu ao uso de inibidores de tirosina quinase (TKIs).

Avaliando classes de tratamento de primeira linha em estudo de mundo real realizado no Reino Unido, observa-se quimioterapia em primeiro lugar (69,6%), imunoterapia em segundo (17,8%) e terapia alvo, com uso de TKIs, em terceiro (12,6%). Ressalta-se a diferença de que, no presente estudo, o segundo tratamento mais utilizado nessa linha foi a combinação de IO e quimioterapia, entretanto, o estudo comparativo não analisou o tratamento com IO e quimioterapia combinados, o que dificulta comparação fidedigna. ⁽²⁶⁾

Dentre o uso de quimioterapia mais frequente dentre as três linhas de tratamento para CPNPCm no presente estudo, evidenciou-se o pemetrexede, combinado com carboplatina na primeira linha. Destaca-se o uso de quimioterapias duplas e triplas baseadas em carboplatina em primeira e segunda linhas. A combinação de quimioterapia e IO pembrolizumabe, carboplatina e pemetrexede ocupou o primeiro lugar nessa categoria nas três linhas de tratamento. A IO mais utilizada em todas as linhas de tratamento foi pembrolizumabe, seguida de nivolumabe. Por fim, o osimertinibe demonstrou ser o TKI mais utilizado nas três linhas de tratamento.

No que tange ao tratamento de primeira linha com quimioterapia no estudo do Reino Unido, terapias duplas ou triplas baseadas em carboplatina foram as mais utilizadas (71,5% dos pacientes tratados com quimioterapia), o que se equipara com o presente estudo, tendo em vista que essa terapêutica correspondeu a cerca de 74% nessa categoria. A IO mais utilizada em ambos os estudos foi o pembrolizumabe, representando 55% no presente estudo e 97,2% no estudo do Reino Unido. Essa diferença pode ser explicada pelo perfil de tumor dos pacientes incluídos em cada estudo. Em pacientes com CPNPCm sem mutação

driver e expressão de PD-L1 maior ou igual a 50%, a recomendação é o uso de IO em monoterapia, sendo pembrolizumabe ou atenzumabe. Por outro lado, para pacientes com expressão de PD-L1 menor que 50%, é preferida a combinação de dupla quimioterapia com pembrolizumabe.⁽²⁷⁾ Ainda, como o estudo comparativo não avaliou quimioterapia e IO combinadas, pode-se justificar proporções diferentes entre os estudos.

Em relação ao uso de TKIs na primeira linha, o mais utilizado no estudo do Reino Unido foi o afatinibe (53,2%), enquanto no presente estudo correspondeu ao osimertinibe (51%).⁽²⁶⁾ O osimertinibe representa a mais forte recomendação, segundo os *guidelines* da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) mais recentes para mutações EGFR com deleção no exon 19 e substituição L858R no exon 21, enquanto para outras mutações EGFR a recomendação é do uso de afatinibe.⁽²⁷⁾ Dessa forma, o perfil de mutação da população nos diferentes estudos poderia explicar, mais uma vez, a discordância entre as proporções das terapias utilizadas.

Em relação ao tratamento de segunda linha, no estudo de Lester e colaboradores, a IO isolada foi a terapia mais utilizada (51,6%), seguida de quimioterapia (36,2%) e, por fim, pelo uso de terapia alvo (12,6%).⁽²⁶⁾ Diferindo desse resultado, no presente estudo a quimioterapia foi a escolha principal para tratamento de segunda linha (35%), seguida de imunoterapia isolada (33%). Essa diferença nos parâmetros pode ser explicada pelo perfil de expressão de PD-L1 dos pacientes em cada estudo, que a depender do percentual, pode ter como terapia indicada o tratamento com IO isolada ou IO combinada com quimioterapia, categoria não avaliada no estudo comparativo.⁽²⁷⁾ A combinação de quimioterapia dupla ou tripla baseada em carboplatina, o uso de pembrolizumabe e o uso de osimertinibe representaram o maior uso dentre suas categorias em ambos os estudos para tratamento de segunda linha.

Não foram encontrados até o momento estudos de mundo real no período em que demonstrasse a utilização de IO e quimioterapia combinados para comparação. Porém, o resultado do presente estudo, com maior percentual de combinação de pembrolizumabe, carboplatina e pemetrexede, corresponde à associação de melhor evidência apresentada nas recomendações da ASCO.⁽²⁷⁾

A sobrevida geral (SG) encontrada para todos os pacientes no atual estudo correspondeu à mediana de 16,4 meses. Dentre as categorias de tratamento utilizadas, a menor SG correspondeu ao uso de quimioterapia isolada, com 7,77 meses, enquanto a maior SG foi evidenciada com uso de TKI, de 36,5 meses. Ainda, a SG de pacientes em uso de imunoterapia isolada encontrada foi de 14,1 meses, enquanto a SG de IO associada a quimioterapia foi de 13,9 meses.

No estudo do Reino Unido, a mediana de sobrevida geral encontrada para todos os pacientes com CPNPCm foi de 9,5 meses.⁽²⁶⁾ No atual estudo, encontramos a SG para todos os pacientes uma mediana de 16,4 meses. É perceptível o aumento de sobrevida entre os dois estudos, o que pode se justificar pelo período realizado. O estudo do Reino Unido incluiu pacientes de 2016 a 2018, enquanto nosso estudo incluiu pacientes de 2017 a 2023. Assim, pode-se sugerir que, com o passar do tempo e evolução de novas terapias para CPNPCm, a sobrevida dos pacientes tende a aumentar.

A SG de pacientes em uso de quimioterapia mantém-se similar entre os dois estudos e entre dois períodos temporais distintos, com uma mediana de SG de 7,77 meses no atual estudo e de 8,1 meses no estudo do Reino Unido, sendo este último dado apenas para pacientes de primeira linha. Tal achado sugere a estagnação de SG com uso de quimioterapia com o passar do tempo.⁽²⁶⁾

Em relação ao uso de imunoterapia isolada, nosso achado de SG foi de uma mediana de 14,1 meses, similar ao uso de imunoterapia isolada em pacientes de primeira linha para pacientes no Reino Unido, de 14 meses.⁽²⁶⁾ Entretanto, é necessário destacar a dissonância entre os dados de mundo real e os dados do ensaio clínico KEYNOTE-024, o qual encontrou uma mediana de 26,3 meses para pacientes em tratamento de primeira linha com pembrolizumabe.⁽²⁸⁾ Dessa forma, ressalta-se o cuidado necessário com a interpretação de ensaios clínicos randomizados, os quais são realizados em ambientes controlados, em pacientes com status de performance selecionados, e podem não traduzir a realidade da população heterogênea de pacientes encontrada na prática clínica.

Em relação à sobrevida do grupo de pacientes tratados com combinação de IO e quimioterapia, de maioria tratada com pembrolizumabe, carboplatina e pemetrexede no atual estudo, foi encontrada uma sobrevida de 13,9 meses.

Comparativamente, um estudo italiano de 2024 encontrou a mediana de SG de 16,1 meses, relativamente similar, e que pode ser maior devido à população mais jovem de mediana 66 anos, comparado à de 71 anos em nosso estudo.⁽²⁹⁾ Ambos os estudos de mundo real refletem uma menor SG quando comparada ao ensaio clínico KEYNOTE-189, de 22 meses, reforçando a importância de estudos com desfechos de mundo real com dados análogos à prática clínica.⁽³⁰⁾

Em estudo realizado baseado em dados de prontuários da *US Oncology iKnowMed* no período de 2012 a 2016, já surgiam indícios de pacientes com CPNPCm em tratamento com TKIs apresentavam maior sobrevida em relação a outras terapias. A SG para pacientes em tratamento de primeira linha com TKI foi de 24,3 meses em comparação a 11,7 meses no tratamento com quimioterapia.⁽³¹⁾ No presente estudo, encontramos uma SG de 36,5 meses para pacientes com CPNPCm em tratamento com TKI comparada com 7,77 meses de SG com quimioterapia. Portanto, as evidências sugerem uma maior SG para pacientes que podem se beneficiar de terapias alvo. Ainda, tem-se aumento de sobrevida entre os dois períodos, o que pode ser justificado pela aprovação do TKI de terceira geração osimertinibe, em 2020, com maior sobrevida em relação a TKIs previamente utilizados. Ademais, é perceptível que a SG dos pacientes em tratamento com TKIs é a categoria que mais se aproxima dos resultados dos ensaios clínicos, comparativamente 36,5 meses em nosso estudo com 38,6 meses em uso de osimertinibe e 31,8 meses com uso de outros TKIs.⁽³²⁾

O presente estudo apresenta algumas limitações por ser um estudo retrospectivo realizado a partir de dados de prontuário, como falta de dados de status de tabagismo, da histologia e perfil mutacional dos pacientes. Ainda, nosso perfil de pacientes foi tratado em unidades particulares, com amplo acesso a novas terapias para tratamento de CPNPC metastático, não sendo possível a generalização dos resultados. Entretanto, trata-se de um estudo pioneiro por analisar dados de mundo real de novas terapias para CPNPC metastático, tornando possível a documentação de desfechos de pacientes que refletem a realidade e podem contribuir para guiar a prática médica, com dados extrapolando ensaios clínicos. Ademais, o estudo inclui uma robusta população com perfil histológico e mutacional diverso, o que permite um panorama de avaliação de pacientes com plurais demonstrações de CPNPCm.

7 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a quimioterapia continua sendo a categoria terapêutica mais utilizada dentre as três linhas de tratamento, com combinações duplas ou triplas baseadas em carboplatina sendo mais empregadas na primeira e segunda linhas, e pemetrexede na terceira linha. A IO e o TKI mais utilizados nas três linhas terapêuticas correspondem a pembrolizumabe e osimertinibe, respectivamente. Além disso, a combinação de IO e quimioterapia mais empregada é a associação de carboplatina, pemetrexede e pembrolizumabe.

A adoção de novas terapias para tratamento de câncer de pulmão não pequenas células metastático aumentou a sobrevida geral dos pacientes. Além disso, ressalta-se a melhor performance de sobrevida em pacientes em tratamento com inibidores de tirosina quinase. Por fim, foi demonstrada grande diferença entre dados de sobrevida de ensaios clínicos randomizados e dados de mundo real, com exceção do tratamento com terapias alvo.

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. 2022. 2022. 162 p.
3. Juarez-Garcia A, Sharma R, Hunger M, Kayaniyil S, Penrod JR, Chouaïd C. Real-world effectiveness of immunotherapies in pre-treated, advanced non-small cell lung cancer Patients: A systematic literature review. *Lung Cancer.* 2022;166:205–20.
4. Small C, Lung C, Be C, Early F, Prevention LC, Detection E, et al. Small Cell Lung Cancer Early Detection , Diagnosis , and Staging Can Small Cell Lung Cancer Be Found Early ? :1–26.
5. Lilenbaum RC, Jett JR. Overview of the treatment of advanced non-small cell lung cancer Overview of the treatment of advanced non-small cell lung cancer. 2014;1–12.
6. Bareschino MA, Schettino C, Rossi A, Maione P, Sacco PC, Zeppa R, et al. Treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2011;3(2):122–33.
7. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(7):640–9.
8. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2019;94(8):1623–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>
9. Giroux Leprieur E, Dumenil C, Julie C, Giraud V, Dumoulin J, Labrune S, et al. Immunotherapy revolutionises non-small-cell lung cancer therapy: Results, perspectives and new challenges. *Eur J Cancer [Internet].* 2017;78:16–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.041>
10. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res.* 2021;12(3):171–4.
11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
12. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2022. 2022. 162 p. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
13. Howlader N, NAKMMDBAYMRJTZMALDCHFECK (eds). SEER Cancer Statistics Review [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 8]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
14. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Estatísticas de câncer [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 8]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>
15. Wheless L, Brashears J, Alberg AJ. Epidemiology of lung cancer. *Lung Cancer Imaging.* 2013;1–15.
16. Benitez Majano S, Ellis L, Rachtel B. Epidemiology of Lung Cancer. *Encyclopedia of Respiratory Medicine, Second Edition.* 2021;4:663–72.
17. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology [Internet].* 2015;10(9):1243–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
18. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am [Internet].* 2016;25(3):447–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>

19. Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, Fois AG, Cossu A, Palmieri G. Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):1–19.
20. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018;29(October 2018):iv192–237. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>
21. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 SUPPL.):149S-160S.
22. Villgran VD, Chakraborty RK, Cherian S V. Pancoast Syndrome. In *Treasure Island (FL)*; 2022.
23. Duffy MJ, O'Byrne K. Tissue and Blood Biomarkers in Lung Cancer: A Review [Internet]. Vol. 86, *Advances in Clinical Chemistry.* Elsevier Ltd; 2018. 1–21 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.05.001>
24. Silvestri GA, Gonzalez A V, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for Staging Non-small Cell 3rd ed: American College of Chest Physicians. *Chest* [Internet]. 2013;143(5):e211S-e250S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2355>
25. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging . *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93–9.
26. Lester J, Escriu C, Khan S, Hudson E, Mansy T, Conn A, et al. Retrospective analysis of real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer starting first-line systemic therapy in the United Kingdom. *BMC Cancer.* 2021 Dec 1;21(1).
27. Owen DH, Ismaila N, Freeman-Daily J, Roof L, Singh N, Velazquez AI, et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer with Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.1. *Journal of Clinical Oncology.* 2024 Jul 10;42(20):e44–59.
28. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. OA14.01 KEYNOTE-024 3-Year Survival Update: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2019 Oct;14(10):S243.
29. Leonetti A, Perrone F, Puntoni M, Maglietta G, Bordi P, Bria E, et al. Real-world outcomes of Italian patients with advanced non-squamous lung cancer treated with first-line pembrolizumab plus platinum-pemetrexed. *Eur J Cancer.* 2024 May 1;202.
30. 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. *New England Journal of Medicine.* 2018 May 31;378(22):2078–92.
31. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Klein AB. Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Oncology.* 2019;15(30):3491–502.
32. 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.

APÊNDICE

APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INSTITUCIONAL



TERMO DE CONSENTIMENTO PARA TRATAMENTO DE DADOS

NOME DO PACIENTE: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

minha privacidade.

- Autorizo o compartilhamento de dados com prestadores de serviços e/ou parceiros da instituição que realizem atividades relacionadas à pesquisa clínica, respeitando os limites da lei e do meu consentimento.
- Autorizo o compartilhamento de dados pessoais com prestadores de serviços e/ou parceiros da instituição que realizem atividades que contribuam para o desenvolvimento da medicina e demais atividades assistenciais e que poderão processar tais dados pessoais para o desenvolvimento e aprimoramento de produtos e serviços de saúde, respeitando os limites da lei e do meu consentimento.
- Autorizo o compartilhamento de dados pessoais com as empresas controladas, afiliadas, coligadas e subsidiárias da Oncoclínicas, para as mesmas finalidades indicadas acima.
- Os dados coletados serão tratados pela instituição ou por terceiros por esta contratados pelo prazo e forma permitidos pela legislação brasileira. Os dados serão armazenados em bases de dados seguras que cumprem com as leis aplicáveis de proteção e privacidade.

Para mais informações sobre como seus dados pessoais são tratados pela Oncoclínicas, acesse o Aviso de Privacidade, Proteção e Tratamento de Dados disponível na aba "O Grupo → Proteção/Tratamento de Dados" do website da instituição (ou diretamente pelo endereço <https://www.grupooncoclinicas.com/o-grupo/protexcao-tratamento-de-dados/>).

Quaisquer dúvidas relacionadas a este termo ou ao tratamento dos seus dados pessoais e dados pessoais sensíveis por esta instituição devem ser esclarecidas através do e-mail dpo@oncoclinicas.com.

Local e data: _____

Assinatura do paciente ou representante legal (quando aplicável)



TERMO DE CONSENTIMENTO PARA TRATAMENTO DE DADOS

NOME DO PACIENTE: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

Nome do paciente	
RG ou CPF	
Endereço	
Telefones celular e fixo	
Assinatura do paciente	

Representante / responsável legal (quando aplicável)	
RG ou CPF	
Endereço	
Telefones	
Assinatura do representante / responsável	
<i>Na qualidade de representante legal, declaro, para todos os fins e efeitos, que possuo plenos poderes para representar o(a) paciente ora identificado, podendo, inclusive, firmar este termo em seu nome e representação.</i>	

Como parte de sua rotina de atendimento, a instituição terá acesso aos seus dados pessoais e dados pessoais sensíveis, que incluem informações sobre a sua saúde. O acesso a essas informações é essencial para que possamos prestar a você a melhor assistência médica.

Nosso compromisso é proteger a confidencialidade dos dados que nos são confiados e a privacidade de nossos pacientes. Para isso, adotamos medidas de segurança, técnicas e administrativas, com o objetivo de proteger essas informações de acessos não autorizados, em estrito cumprimento à Lei Geral de Proteção de Dados (Lei nº 13.709/2018).

Não obstante os tratamentos de dados pessoais que poderão ser realizados pela Oncoclínicas no âmbito do exercício regular dos seus direitos, para tutelar a saúde do paciente e para atender ao legítimo interesse da Oncoclínicas e de terceiros e/ou para outras finalidades legítimas, conforme permitido pela legislação aplicável, eu:

- Autorizo a instituição a utilizar os dados pessoais oriundos do meu diagnóstico, tratamento, e demais informações e materiais coletados, inclusive amostras de materiais biológicos, para a realização de pesquisas e estudos clínicos, seguindo as normas aplicáveis e respeitando a

ANEXO

ANEXO A- PARECER DO CEP

HOSPITAL SANTO ANTÔNIO/
OBRAS SOCIAIS IRMÃ DULCE

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: DESFECHOS DE MUNDO REAL COM INCORPORAÇÃO DE NOVOS AGENTES NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS METASTÁTICO NO BRASIL

Pesquisador: Clarissa Maria de Cerqueira Mathias

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 75373323.5.0000.0047

Instituição Proponente: Nucleo de Oncologia da Bahia S.A

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.685.071

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa contempla todos os parâmetros exigidos em legislação e o resumo informa que: esse estudo se propõe a estudar desfechos de mundo real com a incorporação de novos agentes em câncer de pulmão não pequenas células em estágio avançado no Brasil. Dessa forma, considerando a alta prevalência e mortalidade dessa doença, as evidências desse estudo podem contribuir para guiar a prática clínica na escolha das melhores terapêuticas, buscando beneficiar os pacientes no que tange a aumento da sobrevida global, sobrevivência livre de progressão e melhor qualidade de vida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever a adoção de novas terapias em CPNPC metastático nos últimos 6 anos, em primeira/segunda linha de tratamento.

Objetivo Secundário:

1. Descrever a sobrevida do CPNPC metastático global para cada modalidade de tratamento na primeira linha (inibidores de tirosina quinase, imunoterapia, imunoterapia + quimioterapia e quimioterapia) nos últimos 6 anos. 2. Descrever a sobrevida global do CPNPC metastático nos últimos 3 anos, em que acesso a estas terapias é amplo, e como controle histórico utilizar a série

Endereço: Av. Dendezeiros do Bonfim, 161, portão 1 1º andar- Setor CEPPAJ
Bairro: Roma **CEP:** 40.414-120
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3310-1335 **Fax:** (71)3310-1335 **E-mail:** cep@irmadulce.org.br

HOSPITAL SANTO ANTÔNIO/
OBRAS SOCIAIS IRMÃ DULCE



Continuação do Parecer: 6.685.071

de 2017-2019, em que aprovações de novos fármacos eram mais restritivas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Informações retiradas da Carta Resposta:

Considerando que se trata de um estudo baseado em dados de prontuário, esse apresenta o risco de vazamento de dados, possibilidade que será minimizada anonimizando a fonte de dados utilizada para a pesquisa proposta antes da análise estatística e relatórios, de acordo com os requisitos legais, regulatórios e de conformidade. Além disso, os dados são restringidos e não há informações ou possibilidade de contato com pacientes e seus respectivos médicos após a coleta. Como benefícios, esse estudo se propõe a gerar dados sobre a efetividade de terapêuticas para CPNPC na prática médica diária, buscando auxiliar os profissionais de saúde no processo decisório de escolha da terapêutica mais apropriada e beneficiar os pacientes no que tange a aumento da sobrevida global, sobrevivência livre de progressão e melhor qualidade de vida, que se estendem aos sujeitos da pesquisa e futuros pacientes. Dessa forma, os benefícios desse trabalho superam os riscos, possibilitando gerar conhecimento científico para auxiliar na prática clínica com mínima possibilidade de risco, que será reduzida pelas técnicas previamente descritas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto tem relevância para comunidade científica e traz como hipótese que o estudo se propõe a gerar dados sobre a efetividade de terapêuticas para CPNPC na prática médica diária, buscando auxiliar os profissionais de saúde no processo decisório de escolha da terapêutica mais apropriada e beneficiar os pacientes no que tange a aumento da sobrevida global, sobrevivência livre de progressão e melhor qualidade de vida.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão devidamente anexados na Plataforma Brasil.

Recomendações:

Corrigir no cronograma de execução a data de submissão ao CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências anteriormente descritas na primeira relatoria foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "Relatório" para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Resolução CNS nº 466/12, item XI.2.d e Resolução CNS nº 510/16, art. 28, item V.

Endereço: Av. Dendezeiros do Bonfim, 161, portão 1 1º andar- Setor CEPPAJ
Bairro: Roma **CEP:** 40.414-120
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3310-1335 **Fax:** (71)3310-1335 **E-mail:** cep@irmadulce.org.br

HOSPITAL SANTO ANTÔNIO/
OBRAS SOCIAIS IRMÃ DULCE



Continuação do Parecer: 6.685.071

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2236736.pdf	06/12/2023 09:39:10		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_TCC_para_submissao_Luana_e_Silva_Moreira_Alteracoes_destacadas.docx	06/12/2023 09:38:57	JULIANA SANTOS ROCHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_TCC_para_submissao_Luana_e_Silva_Moreira_Limpo.docx	06/12/2023 09:38:43	JULIANA SANTOS ROCHA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_Resposta_as_pendencias.pdf	06/12/2023 09:38:32	JULIANA SANTOS ROCHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Tratamento_De_Dados.pdf	26/10/2023 15:07:48	Leandro Silva Camara	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	GOC_Justificativa_Ausencia_TCLE_Limpo.doc	26/10/2023 15:07:12	Leandro Silva Camara	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Versao_Out2023.docx	26/10/2023 15:07:00	Leandro Silva Camara	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	GOC_Justificativa_Ausencia_TCLE_Limpo.pdf	26/10/2023 15:06:26	Leandro Silva Camara	Aceito
Orçamento	GOC_Orcamento.pdf	26/10/2023 15:06:15	Leandro Silva Camara	Aceito
Orçamento	GOC_Orcamento.doc	26/10/2023 15:06:05	Leandro Silva Camara	Aceito
Cronograma	GOC_Cronograma.pdf	26/10/2023 15:05:55	Leandro Silva Camara	Aceito
Cronograma	GOC_Cronograma.doc	26/10/2023 15:05:45	Leandro Silva Camara	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracoes_do_Investigador_.docx	26/10/2023 15:05:38	Leandro Silva Camara	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracoes_do_Investigador.pdf	26/10/2023 15:05:28	Leandro Silva Camara	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	26/10/2023 15:05:18	Leandro Silva Camara	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. Dendezeiros do Bonfim, 161, portão 1 1º andar- Setor CEPPAJ
Bairro: Roma **CEP:** 40.414-120
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3310-1335 **Fax:** (71)3310-1335 **E-mail:** cep@irmadulce.org.br

HOSPITAL SANTO ANTÔNIO/
OBRAS SOCIAIS IRMÃ DULCE



Continuação do Parecer: 6.685.071

Não

SALVADOR, 05 de Março de 2024

Assinado por:
Mateus Vieira Soares
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Dendzeiros do Bonfim, 161, portão 1 1º andar- Setor CEPPAJ
Bairro: Roma **CEP:** 40.414-120
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3310-1335 **Fax:** (71)3310-1335 **E-mail:** cep@irmadulce.org.br