

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência**  
**Farmacêutica**

**BARBARA DELANO CRUZ**

**EFICÁCIA E EFETIVIDADE DO CRIZOTINIBE NO TRATAMENTO DE  
PRIMEIRA LINHA DE CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO  
PEQUENAS COM MUTAÇÃO DA QUINASE DO LINFOMA ANAPLÁSICO**

Belo Horizonte

2020

Barbara Delano Cruz

**EFICÁCIA E EFETIVIDADE DO CRIZOTINIBE NO TRATAMENTO DE  
PRIMEIRA LINHA DE CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO  
PEQUENAS COM MUTAÇÃO DA QUINASE DO LINFOMA ANAPLÁSICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para à obtenção do grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Juliana Alvares Teodoro

Belo Horizonte

2020

Cruz, Barbara Delano.  
C957e Eficácia e efetividade do crizotinibe no tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas com mutação da quinase do linfoma anaplásico / Barbara Delano Cruz. – 2020.  
153 f. : il.

Orientadora: Juliana Alvares Teodoro.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Pulmões – Câncer – Tratamento – Teses. 2. Neoplasias pulmonares – Teses. 3. Crizotinibe – Teses. 4. Quinase do linfoma anaplásico – Teses. 5. Revisão sistemática – Teses. I. Teodoro, Juliana Álvares. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 616.994

**Elaborado por Darlene Teresinha Schuler – CRB-6/1759**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

**EFICÁCIA E EFETIVIDADE DO CRIZOTINIBE NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DE PARA O CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS COM MUTAÇÃO DA QUINASE DO LINFOMA ANAPLÁSICO.**

**BARBARA DELANO CRUZ**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestra em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 03 de novembro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Juliana Alvares Teodoro - Orientadora (UFMG)  
Prof. Francisco de Assis Acurcio (UFMG)  
Prof. Pedro Nazareth Aguiar Junior (Faculdade de Medicina do ABC).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 03/11/2020, às 10:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Pedro Nazareth Aguiar Junior, Usuário Externo**, em 05/11/2020, às 07:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Francisco de Assis Acurcio, Membro**, em 05/11/2020, às 17:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0314544** e o código CRC **862949B8**.

Dedico esse trabalho aos meus pais, ao meu filho, às minhas irmãs, em especial aos pacientes e seus familiares que sofrem com o câncer em todo o mundo.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por me permitir conseguir chegar até aqui.

Aos meus pais, Márcio e Marília, pelo apoio, pela dedicação, pelo incentivo e pela ajuda incondicional durante todos esses anos. Sem vocês eu definitivamente não teria conseguido chegar até aqui. Vocês são e sempre serão meu porto seguro.

À minha irmã Lilian, pelo apoio constante, pela paciência e pelas horas em que me substituiu junto ao meu filho para que eu pudesse concluir mais esta etapa do meu caminho acadêmico.

Ao Lucas, que foi a porta que se abriu, a esperança da conquista e meu incentivador.

À Pâmela, que abraçou fortemente esse projeto desde que foi convidada, dando-me suporte e me motivando sempre a seguir em frente.

A Flávia Marini, Érika Calazans, Glauber Maciel e Heloisa Alkmin, que acalmaram meu coração e me incentivaram a olhar a vida acadêmica como uma grande lição.

À Mariana, grata surpresa que a vida me deu no momento em que a conheci; pesquisadora brilhante, pessoa fenomenal, definitivamente iluminou meu caminho ao longo desse tempo e sem a qual eu não teria alcançado o fim dessa jornada.

Ao Silas, pois desde o início foi você que me acolheu, me atendeu e me ajudou. Essa conquista não teria acontecido sem você. Meu eterno agradecimento!

“Todo mundo é capaz de dominar uma dor, exceto quem a sente” Shakespeare - Muito barulho por nada (1598-1599) Ato III – Cena II: Benedito (“*Well, every one can master a grief but he that has it.*”)

“A dúvida modesta é a luz do sábio” Shakespeare - Troilo e Cressida (1601-1602)  
Ato II – Cena II: Heitor “(...) modest doubt is call’d the beacon of the wise (...)”

## RESUMO

**Introdução:** Em 2018 foram diagnosticados no mundo 18,1 milhões de novos casos de neoplasias malignas, e o Câncer de Pulmão (CP) foi o tipo mais incidente (11,6% do total de casos) e a principal causa de morte (18,4% do total de mortes por câncer) quando considerado ambos os sexos. O CP, porém, não é uma doença única, já que possui importantes variações histológicas e genéticas. Atualmente é dividido em dois tipos principais: Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) (80%) e Câncer de Pulmão de Células Pequenas (CPCP) (20%). Apesar de ainda haver diagnósticos tardios e uma alta taxa de mortalidade para o CP de uma forma geral, cabe destacar que o CPCNP está demonstrando evolução rápida no arsenal de tratamentos trazendo melhores expectativas de prognósticos à medida que novas terapias alvo e anticorpos monoclonais, direcionados à modulação do sistema imune, estão sendo desenvolvidos e disponibilizados. Uma das mais recentes descobertas no contexto da doença de CPCNP, que ocorreu no ano de 2007, foi a mutação do receptor quinase do linfoma anaplásico (*Anaplastic Lymphoma Kinase* – ALK) no entanto, sua frequência é considerada baixa, sendo encontrada em apenas de 2% a 5% dos CPCNP diagnosticados, mas o elevado número de pacientes com câncer de pulmão a faz uma importante alteração genética. E para seu tratamento foi desenvolvido o medicamento crizotinibe, uma terapia alvo–direcionada, considerada um inibidor de primeira geração. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática da evidência científica disponível na literatura a respeito da utilização do crizotinibe para o tratamento de CPCNP avançado ou metastático, em pacientes que apresentem rearranjo do tipo fusão de *Echinoderm Microtubule-associated protein Like 4* - ALK (EML4-ALK), em comparação com a quimioterapia citotóxica tradicional, e estimar, por meio de meta-análise, a magnitude dos efeitos. **Metodologia:** Realização de revisão sistemática com meta-análise de Ensaio Clínico Randomizados (ECR) e estudos observacionais do tipo coorte publicados nas principais bases de dados eletrônicas (*Cochrane Library*, EMBASE, LILACS e PUBMED), tendo como desfecho analisados: Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Progressão (SLP). **Resultados:** De 2.504 publicações identificadas na literatura, foram selecionadas 8 publicações de 7 estudos, sendo 2 ECR e 5 referente a coorte. Nas meta-análises realizadas identificou-se alta heterogeneidade entre os estudos, com ganho significativo de SLP de HR 0,38; IC 95%: 0,30 – 0,49;  $p < 0,00001$  não demonstrando, no entanto, ganho estatisticamente significativo em SG, HR 0,68; IC 95%: 0,43 – 1,08;  $p = 0,10$ . **Conclusão:** É possível que em pacientes com CPCNP com perfil positivo para a mutação do gene ALK haja aumento de SLP quando tratados com crizotinibe comparado a quimioterapia convencional, sem aumento de sobrevida global. Entretanto, a eficácia e a segurança do crizotinibe em pacientes com CPCNP, ALK positivo, necessita de confirmação dos resultados iniciais, em desenho de estudo preferencialmente mascarado e que respeite a randomização inicial. Ademais, a identificação do perfil genômico de pacientes com CPCNP pode indicar alternativas de tratamento em um algoritmo, no qual não apenas uma sequência de terapias personalizadas e/ou combinação de drogas são administradas, mas também pode formar um precedente para transformar o CPCNP ALK+ em uma doença crônica ao invés de fatal.

**Palavras-chave:** Revisão sistemática. Câncer de pulmão. Eficácia. Efetividade. Crizotinibe. Quinase do Linfoma Anaplásico.



## ABSTRACT

**Introduction:** In 2018, 18.1 million new cases of malignant neoplasms were diagnosed worldwide, and Lung Cancer (LC) was the most incident type (11.6% of the total cases) and the main cause of death (18,4% of total cancer deaths) when considering both sexes. However, LC is not a single disease, as it has important histological and genetic variations. It is currently divided into two main types: Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (80%) and Small Cell Lung Cancer (SCLC) (20%). Although there are still late diagnoses and a high mortality rate for LC in general, it is worth noting that the NSCLC is showing rapid evolution in the treatment arsenal, bringing better expectations of prognosis as new target therapies and monoclonal antibodies, aimed at modulation of the immune system, are being developed and made available. One of the most recent discoveries in the context of NSCLC disease, which occurred in 2007, was the mutation of the Anaplastic Lymphoma Kinase receptor (ALK). However, its frequency is considered low, being found in only 2 % to 5% of NSCLC diagnosed the high number of patients with lung cancer make this an important genetic change. And for its treatment, the drug crizotinib was developed, it's a target-directed therapy, and considered a first generation inhibitor. **Methodology:** Conducting a systematic review with meta-analysis of Randomized Clinical Trials (RCT) and observational cohort studies published in the main electronic databases (Cochrane Library, EMBASE, LILACS and PUBMED), with the outcome analyzed: Global Survival (OS), Progression-Free Survival (PFS). **Results:** Of 2,504 publications identified in the literature, 8 publications from 7 studies were selected, 2 of which were RCTs and 5 related to cohort. In the meta-analyzes carried out, high heterogeneity was identified between the studies, with a significant PFS gain of HR 0,38; IC 95%: 0,30 – 0,49;  $p < 0,00001$ , not showing, however, a statistically significant gain in OS, HR 0,68; IC 95%: 0,43 – 1,08;  $p = 0,10$ . **Conclusion:** It is possible that in patients with NSCLC with a positive profile for the ALK gene mutation, there is an increase in PFS when treated with crizotinib compared to conventional chemotherapy, with no increase in overall survival. However, the effectiveness and safety of crizotinib in patients with NSCLC, positive ALK, needs confirmation of the initial results, in a study design preferably masked and respecting the initial randomization. Furthermore, the identification of the genomic profile of patients with NSCLC can indicate an algorithm of treatment alternatives, in which not only a sequence of personalized therapies and/or combination of drugs is administered, but it can also form a precedent for transforming the NSCLC ALK + into a chronic disease rather than fatal one.

**Keywords:** Systematic review. Lung cancer. Efficacy. Effectiveness. Crizotinib. Anaplastic Lymphoma Kinase.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Incidência de câncer no mundo .....	15
Figura 2 – Tendências de incidência de câncer entre os anos de 1975 e 2016 e taxas de mortalidade (1975 a 2017), por sexo, Estados Unidos .....	17
Figura 3 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma* .....	18
Figura 4 - Esquema representativo da inversão EML4-ALK.....	20
Figura 5 - Desenvolvimento de medicamentos inibidores de tirosina quinase para ALK.....	21
Figura 6 - Estimativa de número de novos casos de câncer no ano de 2018, em todo o mundo, ambos os sexos, todas as idades.....	24
Figura 7 - Estimativa de número de mortes por câncer no ano de 2018, em todo o mundo, ambos os sexos, todas as idades.....	24
Figura 8 - Estimativa de número de mortes por câncer no ano de 2018, no Brasil, ambos os sexos, todas as idades .....	25
Figura 9 - Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas a de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária .....	27
Figura 10 - Incidência e distribuição por sexo do câncer de pulmão no Brasil para o triênio 2020-2022 .....	28
Figura 11 - Número de diagnósticos feitos no Brasil entre os anos de 2008 e 2017 para câncer de pulmão, segundo o estágio pela classificação TNM.....	32
Figura 12 - Câncer de Pulmão – Tipos Histológicos .....	34
Figura 13 - Subtipos de câncer de pulmão de células não pequenas .....	35
Figura 14 - Diversidade de Mutações Genéticas - Adenocarcinoma.....	36
Figura 15 - Sinalização do receptor da quinase do linfoma anaplásico (ALK).....	37
Figura 16 - Esquema de tratamento medicamentoso para câncer de pulmão, segundo a Portaria nº 957, 2014.....	41
Figura 17 - Evolução do Tratamento do CPCNP .....	42
Figura 18 - Diferenças relativas ao tratamento sistêmico do câncer de pulmão (células não pequenas) no Brasil (2017) .....	44
Figura 19 - Árvore de decisão de tratamento geral para CPCNP não escamoso metastático nos setores público e privado no Brasil.....	45
Figura 20 - Molécula crizotinibe.....	47
Figura 21 - Linha do tempo de avaliações do crizotinibe no mundo.....	49
Figura 22 - Esquema de recomendação do NCCN para tratamento de CPCNP para pacientes com mutação de ALK.....	51
Figura 23 - Fluxograma PRISMA com os resultados da busca da revisão sistemática e seleção dos estudos elegíveis.....	64
Figura 24 - Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática .....	93

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráfico de floresta para sobrevida livre de progressão, expresso em análise de sobrevida (HR) .....	88
Gráfico 2 - Gráfico de floresta para sobrevida livre de progressão, expresso em análise de sobrevida (HR): análise de sensibilidade retirando o estudo CUI, 2016 ..	90
Gráfico 3 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expresso em análise de sobrevida (HR), estudos ECR. ....	91

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - CID-10 (Capítulo II – Neoplasias e tumores) .....	23
Quadro 2 - Acrônimo PICOS – Formulação da pergunta de pesquisa .....	54
Quadro 3 - Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa .....	94

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sumário estatístico sobre incidência e mortalidade do câncer no mundo no ano de 2018 .....	16
Tabela 2 - Total de óbitos no Brasil, por qualquer causa e por câncer entre os anos de 2010 e 2018 .....	25
Tabela 3 - Total de óbitos no Brasil, por qualquer câncer e por câncer de pulmão entre os anos de 2010 e 2018.....	26
Tabela 4 - Total de óbitos no Brasil, por qualquer causa e por câncer de pulmão entre os anos de 2010 e 2017.....	26
Tabela 5 - Definição para descritores TNM.....	31
Tabela 6 - Agrupamento por estágio de câncer de pulmão – AJCC 8ª Ed.....	31
Tabela 7 - Expectativa de sobrevida global em porcentagem de indivíduos vivos por estadiamento do CP ao diagnóstico.....	33
Tabela 8 - Frequência de alterações do gene ALK na população brasileira .....	38
Tabela 9 - Inibidores de tirosina quinase alvo-direcionados para rearranjo de ALK aprovados no Brasil pela ANVISA.....	47
Tabela 10 - Estudos selecionados .....	65
Tabela 11 - Características da população amostral dos estudos incluídos na revisão sistemática .....	66
Tabela 12 - Características e desfechos dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática .....	81
Tabela 13 - Principais características e desfechos dos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática.....	83
Tabela 14 - Diferença absoluta de ganho de SLP em meses .....	85
Tabela 15 - Taxa de resposta objetiva .....	87
Tabela 16 - Sumarização dos resultados dos estudos incluídos.....	96

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUC	<i>Area under the curve</i>
CACON	Centros de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CP	Câncer de Pulmão
CPCNP	Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas
CPCP	Câncer de Pulmão de Células Pequenas
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
DECs	Descritores em Ciências da saúde
ECR	Estudos Clínicos Randomizados
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EML-4	<i>Echinoderm Microtubule-associated protein Like 4</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC	Intervalo de Confiança
IHQ	Imuno-Histoquímica

INCA	Instituto Nacional do Câncer
ITT	<i>Intention To Treat</i>
MDK	<i>Midkine</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
MET	<i>Mesenchymal Epithelial Transition growth factor</i>
MS	Ministério da Saúde
NA	Não se Aplica
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NGS	<i>Next Generation Sequence</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PD	Progressão de Doença
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis</i>
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RevMan	<i>Review Manager</i>
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RT-PCR	<i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i>
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SUS	Sistema Único de Saúde
TD	Tempo para Deterioração
TKI	<i>Tyrosine Kinase Inhibitors</i>
TNM	<i>Tumor/ Node/ Metastasis</i>
TRO	Taxa de Resposta Objetiva
UNACON	Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>23</b>
2.1 Câncer de pulmão .....	23
2.2 Diagnóstico e estadiamento de câncer de pulmão .....	29
2.3 Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) .....	33
2.4 Alterações genéticas do CPCNP – Quinase do Linfoma Anaplásico (ALK) .....	35
2.5 Tratamento para a mutação ALK (EML4-ALK) em CPCNP .....	40
2.6 Crizotinibe .....	47
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>52</b>
3.1 Objetivo geral .....	52
3.2 Objetivos específicos .....	52
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>53</b>
4.1 Pergunta de pesquisa .....	53
4.1.1 População .....	54
4.1.2 Intervenção .....	54
4.1.3 Comparação .....	54
4.1.4 Desfechos .....	54
4.1.5 Estudos .....	55
4.2 Revisão sistemática .....	55
4.2.1 Critérios de inclusão .....	56
4.2.2 Critérios de exclusão .....	57
4.2.3 Seleção dos estudos .....	57
4.3 Descrição dos estudos incluídos .....	58
4.3.1 Extração de dados .....	58
4.3.2 Síntese de dados relativos aos desfechos .....	58
4.4 Meta-análise .....	59
4.4.1 Avaliação da heterogeneidade .....	60
4.4.2 Meta-análise e medidas de tamanho de efeito .....	61
4.5 Viés de publicação .....	61
4.6 Avaliação da qualidade metodológica .....	61
4.7 Avaliação da qualidade da evidência .....	62
4.8 Aspectos éticos .....	63
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>64</b>
5.1 Inclusão dos estudos .....	64

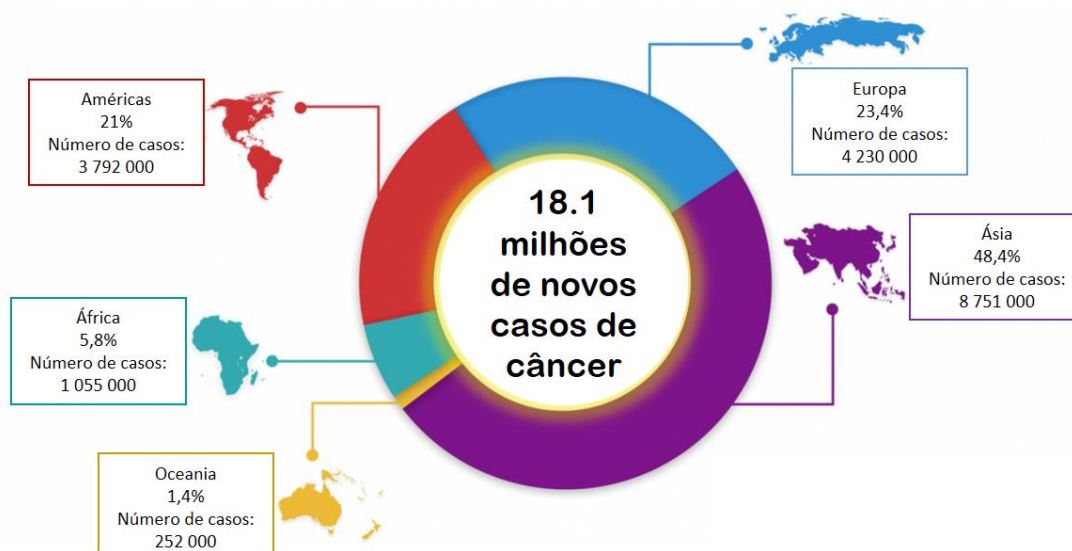


5.2	Descrição dos estudos incluídos .....	65
5.2.1	Estudos Clínicos Randomizados .....	67
5.2.2	Estudos observacionais do tipo coorte .....	70
5.2.2.1	Estudos não meta-analisados .....	71
5.2.2.2	Estudos meta-analisados .....	74
5.3	Descrição dos resultados por desfecho .....	79
5.3.1	Sobrevida Livre de Progressão.....	79
5.3.2	Sobrevida Global .....	85
5.4	Meta-análise dos resultados.....	88
5.4.1	Sobrevida livre de progressão .....	88
5.4.2	Sobrevida global .....	90
5.5	Viés de Publicação.....	92
5.6	Avaliação da qualidade metodológica .....	92
5.6.1	Qualidade metodológica dos estudos clínicos randomizados.....	92
5.6.2	Qualidade metodológica dos estudos de coorte .....	93
5.7	Avaliação da qualidade da evidência .....	94
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>97</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>105</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>106</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>116</b>
	Anexo 1 – Registro da revisão sistemática aceita no PROSPERO .....	116
	Anexo 2 - PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol* .....	120
	Anexo 3 – ROBIS-1 .....	122
	Anexo 4 - Escala de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa: Estudos de Coorte.....	123
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>124</b>
	APÊNDICE A – Levantamento histórico do número de diagnósticos feitos no Brasil para Câncer de Pulmão, segundo o estadiamento, entre os anos de 2008 e 2017 .....	124
	APÊNDICE B - Estratégias de busca de evidências em base de dados .....	125
	APÊNDICE C - Motivos de exclusão dos estudos na FASE II de seleção.....	131
	APÊNDICE D – ARTIGO .....	132

## 1. INTRODUÇÃO

Em 2018, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (*International Agency for Research on Cancer – IARC*) declarou que ocorreram 18,1 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo, sendo a Ásia o continente com maior incidência (Figura 1). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que um em cada cinco homens e uma em cada seis mulheres em todo o mundo irão desenvolver câncer ao longo de sua vida, e que um em cada oito homens e uma em cada 11 mulheres irão morrer da referida doença (GLOBOCAN, 2018). Dessa forma, o câncer se tornou “o principal problema de saúde pública mundial” e “está entre as quatro principais causas de morte prematuras na maioria dos países” (INCA, 2019).

**Figura 1 - Incidência de câncer no mundo**



**Fonte:** UICC - OMS, 2018, on-line (tradução nossa)

Vários fatores parecem estar impulsionando o crescimento da incidência de câncer no mundo, destacando-se particularmente o aumento populacional mundial e seu recente perfil de envelhecimento, além do fato de uma exposição exacerbada e frequente aos fatores de risco para o câncer, que estão ligados ao desenvolvimento social e econômico de uma maneira geral (Tabela 1).

**Tabela 1 - Sumário estatístico sobre incidência e mortalidade do câncer no mundo no ano de 2018**

	Homens	Mulheres	Ambos os sexos
População	3.850.719.284	3.782.099.828	7.632.819.272
Número de novos casos de câncer	9.456.418	8.622.539	18.078.957
Risco de desenvolver câncer antes dos 75 anos de idade (%)	22,4	18,3	20,2
Número de mortes causadas por câncer	5.385.640	4.169.387	9.555.027
Risco de morrer por câncer antes dos 75 anos de idade (%)	12,7	8,7	10,6
Cinco tipos mais comuns de câncer	Pulmão	Mama	Pulmão
Excluindo câncer de pele não melanoma	Próstata	Colorretal	Mama
(Elencado pelo número de casos)	Colorretal	Pulmão	Colorretal
	Estômago	Colo de útero	Próstata
	Fígado	Tiroide	Estômago

**Fonte:** GLOBOCAN, 2018, on-line (tradução nossa)

Os dados sugerem que uma mudança da incidência de alguns tipos de câncer possa estar relacionada às condições de pobreza ou ocorrência de doenças infecciosas em países em desenvolvimento, de baixa ou média renda. Sendo que em países desenvolvidos, os tipos de câncer mais incidentes são aqueles associados aos estilos de vida modernos, como tabagismo, obesidade, dieta não saudável com baixa ingestão de frutas e vegetais, sedentarismo, uso abusivo de álcool, poluição do ar urbano, e fumaça proveniente do uso doméstico de combustíveis sólidos (como aquecedores domésticos a gás) (OPAS, 2018).

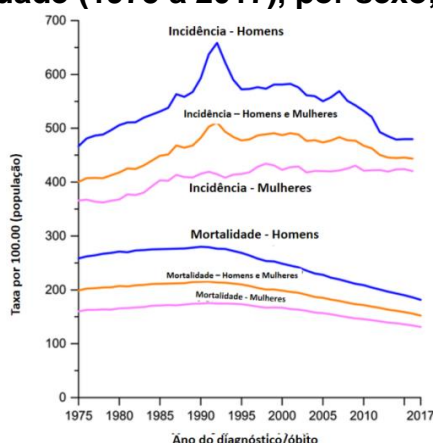
Por certo, evidências das relações entre condições socioeconômicas e a ocorrência de câncer não podem ser assumidas como conclusivas, mas permitem que sejam feitas inferências, considerando que alguns fatores, relacionados aos hábitos sociais modernos, possam modificar o impacto de exposições ambientais e/ou a suscetibilidade dos indivíduos (WUNSCH FILHO et al., 2010; INCA, 2019).

A carga social do câncer nos grupos de níveis socioeconômicos mais baixos pode ser percebida pela maior incidência da doença em estágios mais avançados, pois percebe-se um padrão de ocorrência de diagnósticos tardios, muitos dos quais seriam passíveis de detecção precoce e em estágios iniciais, se existissem programas de acesso ao rastreamento e diagnóstico clínico (RAEZ et al., 2018).

Além disso, incapacidades adquiridas em decorrência da doença pela falta de tratamento adequado, pelo não tratamento do controle da dor e pela insuficiência de atendimento de outros cuidados paliativos também aumentariam de forma considerável a carga do câncer na sociedade (WUNSCH FILHO et al., 2010; OPAS, 2018).

Porém, existem sinais de que os esforços para o aumento das medidas de prevenção e inovações tecnológicas estão se ampliando e começando a refletir na redução das taxas de morbimortalidade de neoplasias malignas (FERLAY et al., 2019). No mais recente estudo apresentado pela Sociedade Americana do Câncer (2020), a taxa de mortalidade por câncer nos Estados Unidos da América (EUA) diminuiu 29% entre os anos de 1991 a 2017, ressalta-se que só de 2016 a 2017 houve uma queda de 2,2%. De acordo com as pesquisas históricas anuais daquele país, trata-se da maior queda em um ano já registrada. Uma das hipóteses levantadas pelos autores do estudo (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2020) sugere que o declínio nas mortes por Câncer de Pulmão (CP) teria sido o principal fator responsável por essa diminuição, levando a uma queda recorde de mortes por neoplasias malignas (Figura 2).

**Figura 2 – Tendências de incidência de câncer entre os anos de 1975 e 2016 e taxas de mortalidade (1975 a 2017), por sexo, Estados Unidos**



As taxas por idade são ajustadas à população padrão do ano de 2000 nos EUA.

As taxas de incidência também são ajustadas para atrasos nos relatórios.



**Fonte:** Adaptado de Siegel; Miller; Jemal, 2020 (tradução nossa)

Ao contrário do que vem acontecendo nos EUA, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que no Brasil para o triênio 2020-2022 ocorra um aumento no total de novos casos de câncer, chegando a 448 mil novos diagnósticos se excluirmos os

casos de câncer de pele não melanoma, que se apresenta como sendo o mais incidente de todos os tipos de tumor (177 mil). Seguido então pelos cinco tipos de neoplasias mais frequentes: cânceres de mama e próstata (66 mil cada), câncer de cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil) (INCA, 2019).

Ainda de acordo com o INCA, existe uma diferença da incidência dos tipos de cânceres mais frequentes entre os sexos; sendo em homens, à exceção do câncer de pele não melanoma, os de próstata (29,2%); cólon e reto (9,1%); pulmão (7,9%); estômago (5,9%); e cavidade oral (5,0%). E nas mulheres, exceto o câncer de pele não melanoma, os cânceres de mama (29,7%), cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,5%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%) figurarão entre os principais. O câncer de pele não melanoma representará 27,1% de todos os casos de câncer em homens e 29,5% em mulheres (Figura 3) (MATHIAS et al., 2020).

**Figura 3 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma\***

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%		
Próstata	65.840	29,2%	Homens		Mama feminina	66.280	29,7%		
Cólon e reto	20.520	9,1%			Mulheres		Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%		
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%		
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%		
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%		
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%		
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%		
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%		
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%		

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2020

Dentre os estimados 18,1 milhões de novos casos de câncer no mundo (17 milhões, quando excluído o câncer de pele não melanoma) e 9,6 milhões de mortes por câncer (9,5 milhões, se suprimido dos cálculos o câncer de pele não melanoma) em 2018, o Câncer de Pulmão (CP) seria o tipo mais diagnosticado da doença (11,6% do total de casos) e a principal causa de morte (18,4% do total de mortes por câncer) quando considerado ambos os gêneros (BRAY et al., 2018).

Estatisticamente falando, como se verá detalhado mais adiante na Revisão da Literatura, o Brasil aproxima-se desse perfil, estimando-se uma incidência de 17.760 casos novos de CP em homens e 12.440 em mulheres, totalizando 30.200 novos casos para cada ano do triênio 2020-2022. Esses valores correspondem a um risco

estimado de 16,99 a cada 100 mil homens e 11,56 para cada 100 mil mulheres. Esses dados levam o CP a ser o segundo mais incidente e o mais mortal entre as neoplasias malignas quando estimado ambos os sexos (INCA, 2020; MATHIAS et al., 2020).

Ademais, assim como ocorre em países desenvolvidos, no Brasil, o câncer de pulmão é geralmente diagnosticado em estágios avançados e apresenta baixas taxas de sobrevida. No geral, aproximadamente 70% dos pacientes são diagnosticados com doença localmente avançada ou metastática (estágio III e IV, respectivamente) (ARAUJO *et al.*, 2018). Para esses pacientes, o tratamento sistêmico paliativo destaca-se como a principal opção terapêutica, sendo que o seu prognóstico, de forma geral (independente do estágio no momento do diagnóstico), permanece ruim, com uma taxa de sobrevida em cinco anos variando de 2% a 13% (MOLDAVER et al., 2020).

Ressalta-se que, embora já se conheça a relevância e o impacto da neoplasia de pulmão dentro do contexto de saúde pública mundial, ainda são escassos os dados epidemiológicos sobre o CP no Brasil. São raros os trabalhos nacionais que trazem dados que abranjam o perfil clínico da doença, diagnóstico, estadiamento e tratamento utilizados no país, sendo, portanto, uma potencial área de desenvolvimento para pesquisas futuras (ARAUJO; BALDOTTO; JR, 2018).

O CP, porém, não é uma doença única, já que possui importantes variações histológicas e genéticas. Atualmente é dividido em dois tipos principais: Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) (80%) e Câncer de Pulmão de Células Pequenas (CPCP) (20%). A OMS ainda subdivide o CPCNP em três subtipos principais: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes (DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019; ZHENG, 2016).

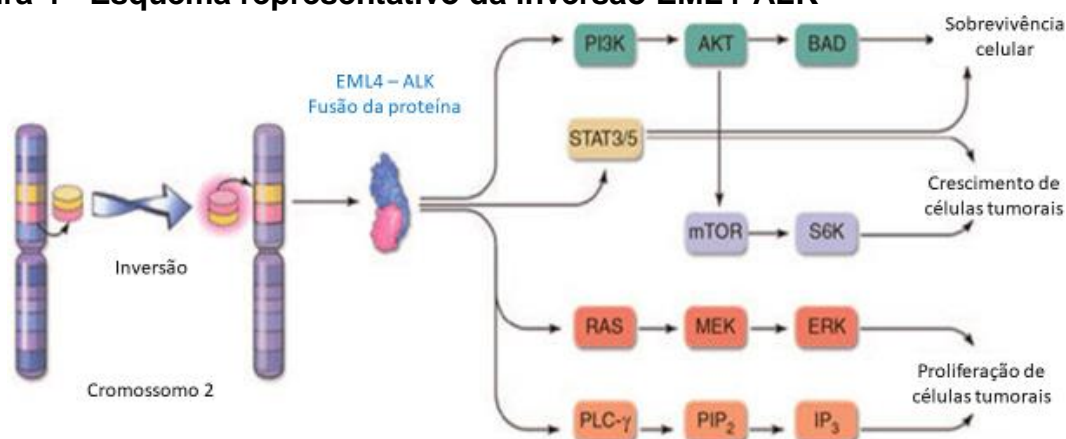
Apesar de ainda haver diagnósticos tardios e alta taxa de mortalidade do CP, cabe destacar que o tratamento do CPCNP avançado está evoluindo rapidamente, trazendo melhores expectativas de prognósticos clínicos à medida que novas terapias-alvo e anticorpos monoclonais, direcionados à modulação do sistema imune, estão sendo desenvolvidos e disponibilizados (MOLDAVER et al., 2020).

Nesse contexto, a medicina personalizada tornou-se um dos maiores avanços para o diagnóstico e o tratamento do CPCNP, pois dentro dessa nova abordagem, as

decisões terapêuticas são tomadas de acordo com os achados histológicos, genéticos e de biomarcadores, bem como pelos resultados de testes citopatológicos realizados com amostras de biopsias do tumor. Sabe-se, portanto, que com o avanço das técnicas de diagnóstico precoce e disponibilização do perfil molecular do tumor, o uso de terapias-alvo mais efetivas e menos tóxicas do que as quimioterapias convencionais já estão hoje disponíveis (KHAN et al., 2019) e seriam, pois, a melhor escolha terapêutica para o tratamento do CPCNP, quando o tumor apresentar as alterações que justifiquem sua utilização, levando ao caminho de uma medicina individualizada (NCCN, 2020).

Várias mutações, oncogenes e erros genéticos, já foram identificados como sendo causas para o desenvolvimento de neoplasias malignas. Uma das mais recentes descobertas no contexto do CPCNP, que ocorreu em 2007, foi a mutação do receptor da quinase do linfoma anaplásico (*Anaplastic Lymphoma Kinase* – ALK). Essa mutação, originada de uma inversão no cromossomo 2, que aproxima a terminação 5' do gene de origem da proteína do microtúbulo equinodermo 4 (*Echinoderm Microtubule-associated protein Like 4* – EML-4), com o final 3' do gene ALK, resulta em uma proteína quimérica que permite a dimerização e ativação autônoma intracelular que desencadeiam sinais de sobrevivência celular, crescimento e proliferação tumoral, dando início, portanto, a uma neoplasia maligna do tipo EML4-ALK + (Figura 4) (SOLOMON; WILNER; SHAW, 2014).

**Figura 4 - Esquema representativo da inversão EML4-ALK**

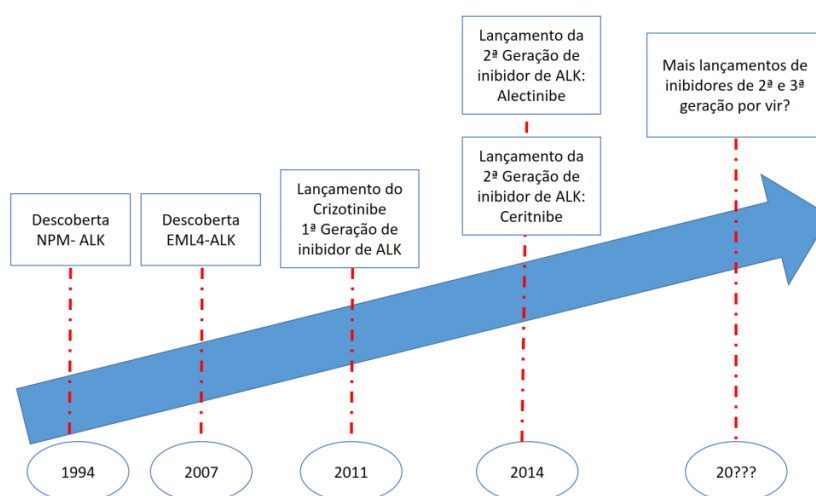


**Fonte:** Adaptado pela autora de SOLOMON; WILNER; SHAW, 2014 (tradução nossa)

Desde então, muitas variantes dos rearranjos do gene ALK têm sido descobertas e pesquisadas, identificando-se que essas possuem importância clínica

e patológica sendo associadas a crescimentos tumorais malignos no CPCNP. O primeiro medicamento destinado a tratar o CPCNP causado pelo rearranjo EML4-ALK foi o crizotinibe, um inibidor de tirosina quinase capaz de bloquear o sítio de ação e inibir a transmissão de sinais intracelulares de replicação tumoral. O crizotinibe teve como marco sua primeira aprovação em 2011 pela agência regulatória norte-americana *Food and Drug Administration* – FDA (Figura 5) (SONG; WANG; ZHANG, 2015).

### Figura 5 - Desenvolvimento de medicamentos inibidores de tirosina quinase para ALK



**Fonte:** Adaptado pela autora de Song; Wang; Zhang, 2015 (tradução nossa)

Dentro do contexto apresentado previamente para o cenário de CP e embora a ocorrência da mutação do ALK seja considerada baixa, sendo encontrada em apenas de 2% a 5% dos CPCNP diagnosticados, o elevado número de pacientes com câncer de pulmão faz do EML4-ALK um importante marcador genético (CAMIDGE et al., 2012).

Dessa forma, diante da importância do número de vidas acometidas pela doença CPCNP ALK+ (estima-se que no Brasil, 1270 pessoas sejam diagnosticadas com essa doença nesse próximo triênio de 2020-2022) (INCA, 2019) e entendendo seu significado dentro do contexto de saúde pública nacional, considera-se necessário identificar e analisar evidências de eficácia e efetividade do medicamento crizotinibe, como opção de farmacoterapia em primeira linha de tratamento sistêmico. Para isso será feita uma avaliação por meio de comparação direta com a quimioterapia antineoplásica preconizada pela Portaria nº 957 de 2014 do Ministério da Saúde, que



aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o câncer de pulmão. Vale ressaltar que nessa recomendação não são citados tratamentos específicos ou alvos dirigidos para a alteração do ALK (BRASIL, 2014a, 2016a).

Embora já existam outros medicamentos da mesma classe terapêutica (inibidores de tirosina quinase) de segunda e terceira geração aprovados no Brasil, o crizotinibe foi o escolhido, por ser o único até o momento aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em primeira linha de tratamento para CPCNP ALK+, que teve em seu desenvolvimento ensaios clínicos nos quais o braço controle foi quimioterapia convencional, utilizada no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2014a; SOLOMON et al., 2014; WU; SAVOOJI; LIU, 2016).

Dentre os demais medicamentos, alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe, apenas o primeiro está aprovado no Brasil para farmacoterapia de CPCNP ALK+ em pacientes virgens de tratamento. No entanto, o estudo foi desenvolvido tendo como braço intervenção o uso do crizotinibe, uma vez que esse se tornou o padrão ouro de tratamento a partir da publicação de seus resultados, e por esse motivo não se qualifica para essa análise. Os demais (brigatinibe e lorlatinibe) encontram-se aprovados no país apenas para linhas subsequentes de tratamento. O perfil de segurança do crizotinibe se mostrou melhor que o da quimioterapia convencional nos Estudos Clínicos Randomizados (ECR), dessa maneira o domínio de segurança não será aqui objeto de análise (ANVISA, 2020; CAMIDGE et al., 2018; PETERS et al., 2017; SOLOMON et al., 2014; SORIA et al., 2017).

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Câncer de pulmão

A denominação *câncer de pulmão* refere-se a tumores decorrentes do epitélio respiratório, incluindo os brônquios, bronquíolos ou alvéolos (ROSKOSKI, 2017). Essa doença está inserida na classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde – Classificação Internacional de Doenças (CID) 10, sob a designação C34 –, e faz parte do grupo de neoplasias malignas do aparelho respiratório e dos órgãos intratorácicos (Quadro 1) (BRASIL, 2020).

**Quadro 1 - CID-10 (Capítulo II – Neoplasias e tumores)**

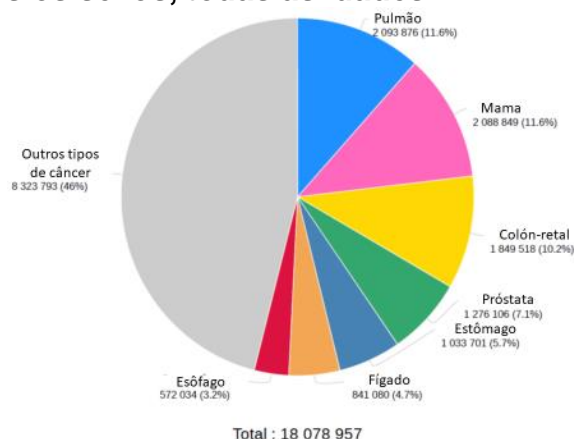
<b>C34 Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões</b>	
C34.0	Neoplasia maligna do brônquio principal
C34.1	Neoplasia maligna do lobo superior, brônquio ou pulmão
C34.2	Neoplasia maligna do lobo médio, brônquio ou pulmão
C34.3	Neoplasia maligna do lobo inferior, brônquio ou pulmão
C34.8	Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões com lesão invasiva
C34.9	Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificado

**Fonte:** Brasil; DATASUS, 2020, on-line

A história natural do câncer de pulmão inclui um quadro de evolução rápida e agressiva, com sobrevida reduzida, sendo essa inversamente proporcional ao estágio da doença no momento do diagnóstico, ou seja, estádios iniciais tendem a ter maiores chances de sobrevida em cinco anos, ao contrário daqueles diagnosticados em fases tardias, como estágio IV, em que a neoplasia se encontra avançada e já possui sítio de metástase (MALTA et al., 2007; NOVAES et al., 2008).

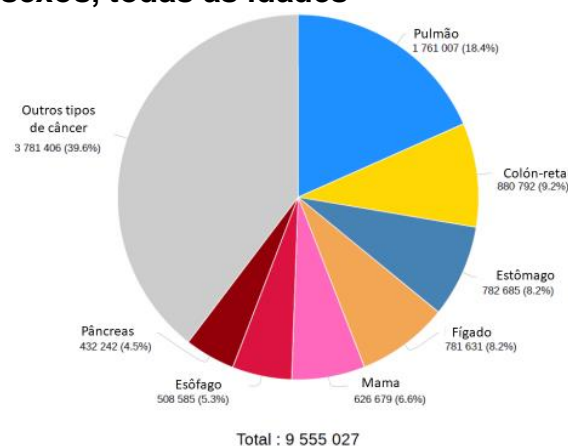
Caracteriza-se ainda por ser um dos tumores que se desenvolve com maior frequência e mortalidade em todo o mundo (GLOBOCAN, 2018; INCA, 2019), estando entre as neoplasias com menor taxa de cura, devido à dificuldade para o estabelecimento do diagnóstico precoce e à resistência à terapêutica (INCA, 2019). Entre os 18,1 milhões de novos casos de câncer no mundo, aproximadamente 12% são de câncer de pulmão, totalizando uma incidência anual de 2.093.876. Estima-se que o câncer de pulmão tenha causado 1,8 milhões de mortes em 2018, representando 18,4% do total de mortes no mundo por neoplasias malignas (Figura 7) (GLOBOCAN, 2018).

**Figura 6 - Estimativa de número de novos casos de câncer no ano de 2018, em todo o mundo, ambos os sexos, todas as idades**



**Fonte:** Adaptado de GLOBOCAN pela autora, Global Cancer Observatory, 2018 (tradução nossa)

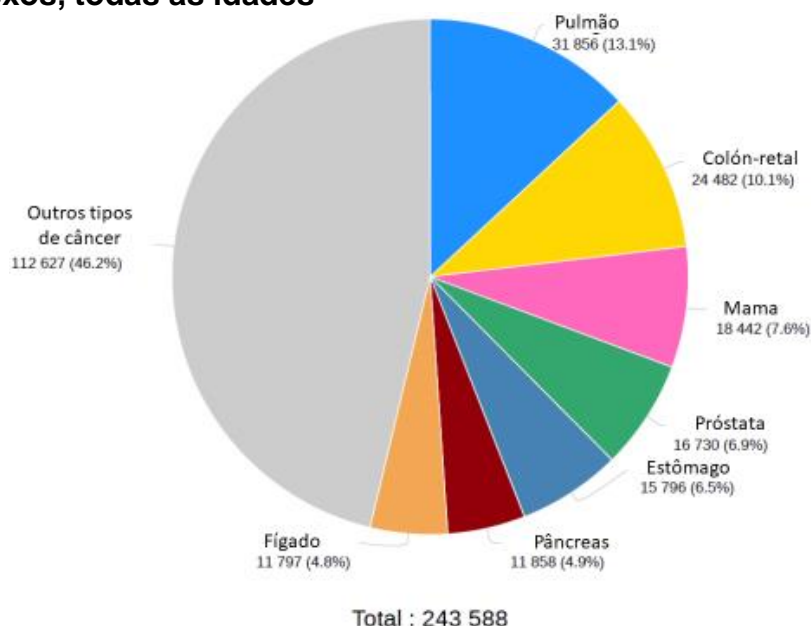
**Figura 7 - Estimativa de número de mortes por câncer no ano de 2018, em todo o mundo, ambos os sexos, todas as idades**



**Fonte:** Adaptado de GLOBOCAN pela autora, Global Cancer Observatory, 2018 (tradução nossa)

Segundo informações da OMS, divulgadas por sua agência de vigilância epidemiológica para câncer, a GLOBOCAN, a taxa de mortalidade do câncer de pulmão no Brasil é menor que a média mundial, embora a doença permaneça em primeiro lugar em óbitos por câncer no país, representando 13% do total (Figura 8), (GLOBOCAN, 2018). Entretanto, segundo Araújo *et al.* (2018), sua taxa de sobrevivência em cinco anos, padronizada pela idade no país, é de 18%, semelhante às taxas globais, que variam de 10% a 20% (ARAUJO; BALDOTTO; JR, 2018).

**Figura 8 - Estimativa de número de mortes por câncer no ano de 2018, no Brasil, ambos os sexos, todas as idades**



**Fonte:** Adaptado de GLOBOCAN pela autora, Global Cancer Observatory, 2018 (tradução nossa)

Chegando perto dessas estimativas, de acordo com os dados nacionais de epidemiologia do Atlas de Mortalidade do INCA, em 2018 ocorreram aproximadamente 225 mil mortes por câncer no país, significando que cerca de 17% do total de óbitos no Brasil foram causados por neoplasias malignas. Desses óbitos, 28.632 foram notificados como câncer de pulmão, levando-o a ser o mais letal dos tipos de cânceres, sendo responsável por 2,17% do total de mortes no Brasil em 2018 (Tabela 2 Tabela 3 Tabela 4) (INCA, 2019, 2020).

**Tabela 2 - Total de óbitos no Brasil, por qualquer causa e por câncer entre os anos de 2010 e 2018**

ANO	Total de óbitos por qualquer causa	Total de óbitos por câncer	Taxa de óbitos por câncer
2010	1.136.947	176.228	15,50%
2011	1.170.498	181.575	15,51%
2012	1.181.166	188.476	15,96%
2013	1.210.474	193.913	16,02%
2014	1.227.039	199.167	16,23%
2015	1.264.175	206.833	16,36%
2016	1.309.774	212.284	16,21%
2017	1.312.664	218.649	16,66%
2018	1.316.719	224.727	17,07%

**Tabela 3 - Total de óbitos no Brasil, por qualquer câncer e por câncer de pulmão entre os anos de 2010 e 2018**

ANO	Total de óbitos por câncer	Total de óbitos por CP	Taxa de óbitos por CP
2010	176.228	21.779	12,36%
2011	181.575	22.348	12,31%
2012	188.476	23.416	12,42%
2013	193.913	24.393	12,58%
2014	199.167	25.333	12,72%
2015	206.833	26.400	12,76%
2016	212.284	27.177	12,80%
2017	218.649	27.833	12,73%
2018	224.727	28.632	12,74%

**Tabela 4 - Total de óbitos no Brasil, por qualquer causa e por câncer de pulmão entre os anos de 2010 e 2017**

ANO	Total de óbitos por qualquer causa	Total de óbitos por CP	Taxa de óbitos por CP
2010	1.136.947	21.779	1,92%
2011	1.170.498	22.348	1,91%
2012	1.181.166	23.416	1,98%
2013	1.210.474	24.393	2,02%
2014	1.227.039	25.333	2,06%
2015	1.264.175	26.400	2,09%
2016	1.309.774	27.177	2,07%
2017	1.312.664	27.833	2,12%
2018	1.316.719	28.632	2,17%

**Fonte:** Informações das tabelas 2,3 e 4 adaptadas do Atlas da Mortalidade, 2020, on-line

Segundo a estimativa do INCA (2020) para o triênio 2020-2022, o câncer de pulmão será o terceiro de maior incidência entre homens e o quarto entre mulheres, ficando em segundo lugar quando considerado todos os novos casos em ambos os sexos – com 30.200 novos casos por ano –, atrás apenas do câncer colorretal (Figura 9) (INCA, 2019).

**Figura 9 - Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas a de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária**

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos											
	Homens						Mulheres					
	Estados			Capitais			Estados			Capitais		
	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada
Próstata	65.840	62,95	50,78	13.640	60,53	57,33	-	-	-	-	-	-
Mama feminina	-	-	-	-	-	-	66.280	61,61	43,74	19.820	78,88	45,90
Colo do útero	-	-	-	-	-	-	16.590	15,43	12,60	4.180	16,55	10,13
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	16,99	16,19	3.180	14,17	16,11	12.440	11,56	9,24	3.760	14,96	11,32
Cólon e reto	20.520	19,63	18,80	5.320	23,59	21,26	20.470	19,03	13,36	6.260	24,90	15,59
Estômago	13.360	12,81	11,37	2.430	10,85	11,23	7.870	7,34	5,95	1.920	7,71	6,61
Cavidade oral	11.180	10,69	9,25	2.040	9,03	9,19	4.010	3,71	2,66	1.040	4,00	3,21
Laringe	6.470	6,20	5,75	1.150	5,00	4,97	1.180	1,06	0,92	360	1,06	0,79
Bexiga	7.590	7,23	4,61	1.800	7,87	7,12	3.050	2,80	2,03	900	3,44	2,61
Esôfago	8.690	8,32	6,48	1.160	5,00	6,27	2.700	2,49	1,76	460	1,60	1,42
Ovário	-	-	-	-	-	-	6.650	6,18	4,84	1.870	7,50	5,19
Linfoma de Hodgkin	1.590	1,52	1,33	450	1,71	1,93	1.050	0,95	0,88	430	1,35	1,04
Linfoma não Hodgkin	6.580	6,31	5,67	1.430	6,41	7,27	5.450	5,07	3,37	1.260	4,96	4,27
Glândula tireoide	1.830	1,72	1,52	1.090	4,52	1,81	11.950	11,15	8,13	4.650	18,47	8,13
Sistema nervoso central	5.870	5,61	5,22	1.150	5,07	6,27	5.220	4,85	4,17	1.440	5,69	4,55
Leucemias	5.920	5,67	5,55	1.210	5,43	5,93	4.890	4,56	3,95	1.180	4,69	4,64
Corpo do útero	-	-	-	-	-	-	6.540	6,07	5,22	1.930	7,61	6,14
Pele melanoma	4.200	4,03	2,01	790	3,36	3,40	4.250	3,94	1,78	870	3,28	2,49
Outras localizações	48.060	45,97	41,48	9.320	41,34	48,09	42.390	39,43	29,40	9.790	38,88	26,48
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	225.460	215,65	215,86	46.160	204,92	238,47	222.980	207,36	145,00	62.120	247,24	159,85
Pele não melanoma	83.770	80,12	-	20.010	88,84	-	93.160	86,65	-	19.090	75,98	-
Todas as neoplasias malignas	309.230	295,78	-	66.170	293,75	-	316.140	294,00	-	81.210	323,22	-
Todas as neoplasias malignas, corrigidas para sub-registro	387.980	371,11	-	-	-	-	297.980	277,11	-	-	-	-

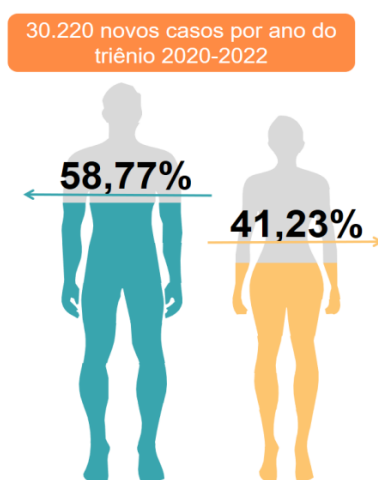
Fonte: INCA, 2019

As tendências de morbimortalidade por CP no Brasil, assim como no mundo, espelham o modelo epidemiológico relacionado ao consumo de tabaco. O uso de tabaco teve aumento no período após a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), atravessou a década de 1950 e atingiu seu ponto máximo na década de 1970. No entanto, com o intuito de combater as mazelas advindas desse hábito, foram instituídas mobilizações político-sanitárias de saúde pública nacional, que resultaram em uma redução do seu consumo no decorrer dos anos nas décadas seguintes (ARAÚJO; BALDOTTO; JR, 2018).

Segundo Novaes e colaboradores (2008), mesmo que intimamente ligado ao consumo de tabaco, o perfil epidemiológico do câncer de pulmão tem mudado ao longo do tempo, possivelmente devido ao aumento da longevidade populacional e à mudança de hábitos sociais, como, por exemplo, o crescimento do hábito de fumar pelo sexo feminino (NOVAES et al., 2008). Contudo, mesmo havendo uma pequena

mudança do perfil mundial do consumo do tabaco, ainda assim constata-se que o retrato epidemiológico do CP no Brasil, de acordo com o Registro Hospitalar de Câncer (RHC), é de um maior número de doentes do sexo masculino, com idade superior a 60 anos e tabagistas (Figura 10) (INCA, 2019). Estima-se que até o ano de 2020, a fração atribuível à população da carga de câncer de pulmão relacionada com o tabagismo no Brasil será de 83,3% em homens e 64,8% em mulheres (ARAUJO; BALDOTTO; JR, 2018; PIÑEROS; SIERRA; FORMAN, 2016).

**Figura 10 – Incidência e distribuição por sexo do câncer de pulmão no Brasil para o triênio 2020-2022**



Fonte: Elaborado pela autora (INCA, 2020)

Embora o CP seja uma doença de grande impacto social e econômico, não existe um consenso sobre a validade de um protocolo de rastreamento precoce ideal para a população, que seja viável de ser implementado como medida de saúde pública, assim como já foi feito com exames de detecção de câncer de colo de útero e câncer de mama para as mulheres e de câncer de próstata para os homens (ANDRADE; RAMOS-BARBOSA; PEREIRA-SILVA, 2002; BUENO et al., 2017; MANSER R, LETHABY A, IRVING LB, STONE C, BYRNES G, ABRAMSON MJ, 2013). Dessa maneira, pela dificuldade de sintomatologia e diagnóstico clínico diferencial, permanece a identificação do CP já em estádios mais avançados. Este perfil é confirmado no Brasil pelos dados do RHC, segundo o qual mais de 80% dos casos são diagnosticados em estágio avançado ou metastático (IIIB e IV) (INCA, 2019).

Mesmo com a Lei 12.732, de 2012, chamada popularmente de “Lei dos 60 dias”, que dispõe sobre o prazo para início do primeiro tratamento de paciente com

neoplasia maligna comprovada, e com o texto dado pela Lei 13.896, de 2019, que determina o prazo máximo de 30 (trinta) dias para a realização dos exames necessários à elucidação dos casos em que a principal hipótese diagnóstica seja um tumor maligno, a demora para o diagnóstico de câncer é um dos principais desafios enfrentados no Brasil (BRASIL, 2012b, 2019).

Não há publicações que apresentem informações suficientes a respeito da jornada do paciente com câncer de pulmão, na qual possa ser estabelecido o tempo necessário e o tempo real para que um indivíduo com sintomas suspeitos receba o diagnóstico e inicie o tratamento, sendo ele cirúrgico, medicamentoso ou combinado entre várias terapias (ARAUJO; BALDOTTO; JR, 2018).

## **2.2 Diagnóstico e estadiamento de câncer de pulmão**

O diagnóstico e o tratamento dos diferentes tipos de câncer sofreram avanços nas últimas décadas. As implementações de métodos de imagem modernos permitem a identificação de tumores cada vez menores e em estágios mais precoces. A inclusão de testes de rastreamento de biomarcadores trouxe a oportunidade de agir nos defeitos genéticos ou de mecanismos de reparo das células tumorais com mais eficácia e eficiência (ARAUJO; BALDOTTO; JR, 2018).

Para a realização do diagnóstico de câncer de pulmão, a Sociedade Americana de Câncer orienta que devem ser consideradas várias etapas clínicas e laboratoriais: avaliação do histórico do paciente, exame físico, avaliações laboratoriais de rotina, raio-x, tomografia computadorizada do tórax e, por fim, a biópsia do tumor. Esta última etapa é importante para o diagnóstico definitivo de câncer de pulmão, por meio de análise histopatológica (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020). O diagnóstico histológico também definirá o tratamento e o prognóstico do paciente.

No entanto, a Portaria nº 957 de 2014 do Ministério da Saúde, que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para o câncer de pulmão no Brasil, sinaliza que o diagnóstico presuntivo dessa doença deve ser feito por investigação de sintomas respiratórios (tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise) e por sintomas constitucionais, como fadiga e emagrecimento ou até mesmo por um achado radiológico acidental em exame que tenha sido feito para outra finalidade. A Portaria cita ainda que, mesmo para os indivíduos tabagistas assintomáticos, considerados



como população de risco, não é recomendado o rastreamento radiológico (BRASIL, 2014a). Assim como a recomendação da Sociedade Americana de Câncer, a DDT orienta que:

O diagnóstico definitivo é firmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar a céu aberto ou vídeo-assistida. Eventualmente, o diagnóstico será feito após estudo anatomopatológico de peça cirúrgica – segmento, lobo pulmonar ou pulmão. A citologia de escarro não é recomendada rotineiramente, porém pode ser útil no diagnóstico de tumores de localização central (BRASIL, 2014a).

Todas essas medidas de diagnósticos ajudarão na identificação da existência e do tipo de CP e servirão para a escolha da melhor modalidade terapêutica. No entanto, para a definição de qual protocolo seguir, ainda deve ser estabelecido o estágio da doença, pois disso dependerá se o tratamento será curativo, paliativo, neoadjuvante ou adjuvante (BRASIL, 2014a).

Para o estadiamento clínico do tumor maligno utiliza-se a classificação internacional TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC), que leva em consideração três principais fatores, tais como o tamanho do tumor (Tumor - T), a invasão de linfonodos (Node – N), e a presença ou não de sítios de metástase à distância (Metastasis – M) (TNM). Atualmente esta classificação está em sua 8ª edição, conforme a Tabela 6 (DETTERBECK et al., 2017).

**Tabela 5 - Definição para descritores TNM**

<b>T (tumor primário)</b>	
T0	Sem tumor primário
Tis	Carcinoma in situ (escamoso ou adenocarcinoma)
T1	Tumor ≤ 3 cm
T1mi	Adenocarcinoma minimamente invasivo
T1a	Tumor de vias aéreas com disseminação superficial*
T1a	Tumor ≤ 1 cm
T1b	Tumor > 1 cm mas ≤ 2 cm
T1c	Tumor > 2 cm mas ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm mas ≤ 5 cm ou tumor envolvendo: pleura visceral, brônquios principais (mas não carina)**, atelectasia ao hilo**
T2a	Tumor > 3 cm mas ≤ 4 cm
T2b	Tumor > 4 cm mas ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm mas ≤ 7 cm ou invadindo parede torácica, pericárdio, nervo frênico; ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo
T4	Tumor > 7 cm ou tumor invadindo: mediastino, diafragma, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, carina, traqueia, esôfago, coluna; ou nódulo (s) tumoral (s) em um lobo ipsilateral diferente
<b>N (Linfonodos regionais)</b>	
N0	Sem metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos pulmonares isolaterais ou hilares
N2	Metástase em linfonodos mediastinais isolaterais ou subcarinal
N3	Metástase em linfonodos mediastinais contralaterais, hilar, ou supra clavicular
<b>M (Metástases a distância)</b>	
M0	Sem metástases a distância
M1a	Derrames pleurais*** ou pericárdicos malignos ou nódulos pleurais ou pericárdicos ou nódulo(s) tumorais separados em um lobo contralateral
M1b	Metástase extratorácica única
M1c	Múltiplas metástases extratorácicas (1 ou > 1 órgãos)

\*Tumor com disseminação superficial de qualquer tamanho, mas confinado à parede traqueal ou brônquica. \*\*Atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende ao hilo; esses tumores são classificados como T2a se > 3 e 4 cm, T2b se > 4 e 5 cm. \*\*\*Excluem-se derrames pleurais citologicamente negativos, não sanguíneos, transudativos e clinicamente considerados não devidos ao câncer

Fonte: Adaptado pela autora de Detterbeck et al., 2017 (tradução nossa)

**Tabela 6 - Agrupamento por estágio de câncer de pulmão – AJCC 8ª Ed.**

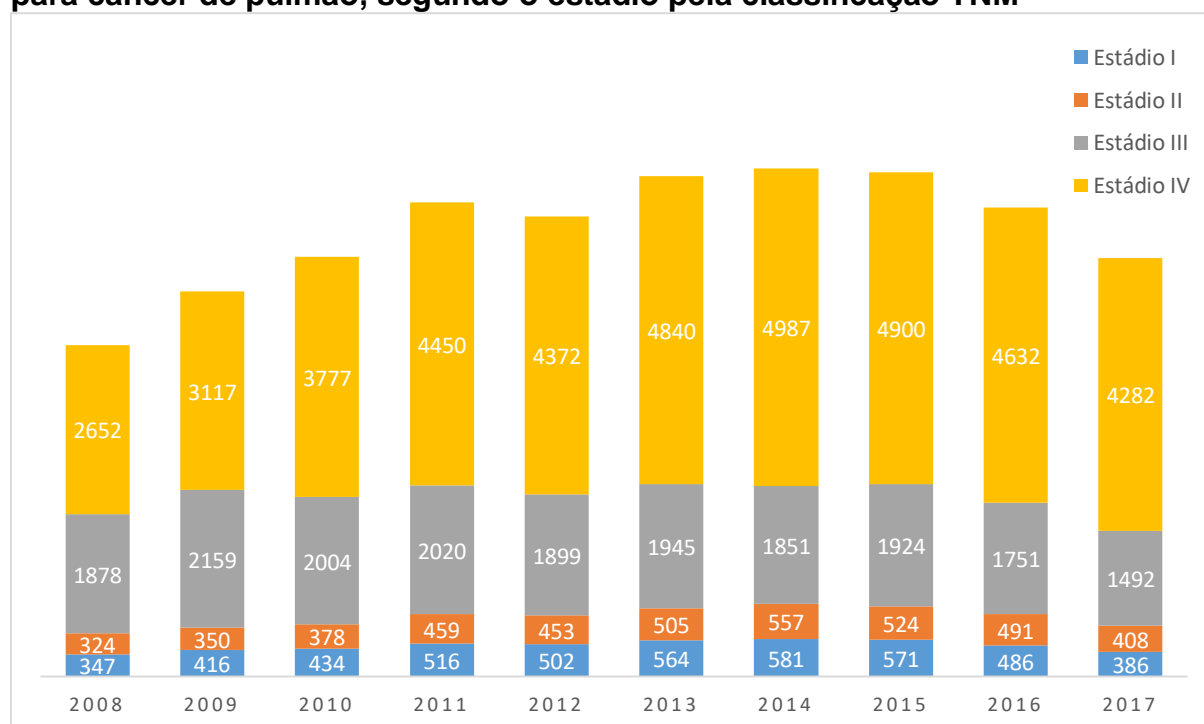
T/M	Subcategoria	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Fonte: Adaptado pela autora, Detterbeck et al., 2017 (tradução nossa)

Contrapondo os dados apresentados por Araújo e colaboradores (2018), de que aproximadamente 70% dos pacientes são diagnosticados com doença avançada ou metastática, o levantamento feito a partir dos dados disponíveis do RHC demonstrou que, em uma série histórica de dez anos de acompanhamento, 86% dos

casos de câncer de pulmão diagnosticados no país são de estádios avançados e metastáticos, dentre os quais o estágio IV é responsável por mais de 50% dos casos dos diagnósticos da doença entre os anos de 2008 e 2010, atingindo um pico de 67% no ano de 2017 (APÊNDICE A – Levantamento histórico do número de diagnósticos feitos no Brasil para Câncer de Pulmão, segundo o estadiamento, entre os anos de 2008 e 2017) (Figura 11) (ARAUJO; BALDOTTO; JR, 2018; INCA, 2019; REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER, 2020). Essa diferença de informações epidemiológicas pode ser devido à origem do paciente, uma vez que para o RHC são considerados apenas informações do Sistema Único de Saúde e no artigo publicado por Araújo e colaboradores (2018) eles consideram fontes do sistema privado, onde o diagnóstico precoce é mais frequente (ARAUJO; BALDOTTO; JR, 2018).

**Figura 11 - Número de diagnósticos feitos no Brasil entre os anos de 2008 e 2017 para câncer de pulmão, segundo o estágio pela classificação TNM**



**Fonte:** Integrador do Registro Hospitalar do Câncer, 2020, on-line

Segundo a DDT, pacientes oncológicos diagnosticados com doença avançada ou metastática que fizerem uso de quimioterapia paliativa terão um aumento de apenas dois a três meses de sobrevida global, sem expectativa de cura (BRASIL, 2014a). Portanto, a detecção do câncer de pulmão em estádios iniciais permitiria uma

otimização da farmacoterapia do paciente com o uso dos tratamentos disponíveis e uma expectativa de sobrevida maior (Tabela 7) (PARK et al., 2011).

**Tabela 7 - Expectativa de sobrevida global em porcentagem de indivíduos vivos por estadiamento do CP ao diagnóstico**

	Sobrevida Global			
	2 anos		5 anos	
	Estádio Clínico	Estádio Patológico	Estádio Clínico	Estádio Patológico
Estádio IA1	97%	97%	92%	90%
Estádio IA2	94%	94%	83%	85%
Estádio IA3	90%	92%	77%	80%
Estádio IB	87%	68%	89%	73%
Estádio IIA	79%	82%	60%	65%
Estádio IIB	72%	76%	53%	56%
Estádio IIIA	55%	65%	36%	41%
Estádio IIIB	44%	47%	28%	24%
Estádio IIIC	24%	30%	13%	12%
Estádio IVA	23%	NA	10%	NA
Estádio IVB	10%	NA	0%	NA

NA: Não se Aplica

Fonte: Adaptado pela autora de Bychkov, 2019 (*tradução nossa*)

Também como forma buscar o aumento do tempo de vida desses doentes, a descoberta dos diferentes tipos e subtipos de neoplasias malignas de pulmão levou a um salto para a pesquisa ainda mais detalhada de possíveis mutações; e essas desencadearam o desenvolvimento de terapias com alvos moleculares específicos, as quais estendem a sobrevida de pacientes com doença metastática, em particular nos pacientes com adenocarcinoma (LANGER et al., 2010; TRAVIS et al., 2015).

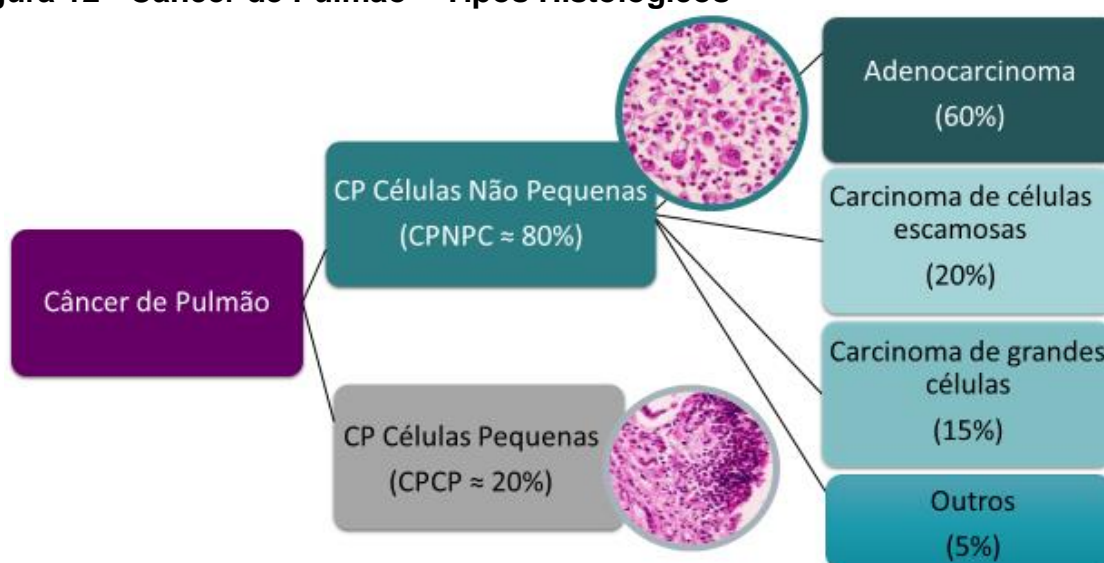
### 2.3 Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP)

Tradicionalmente a classificação do CP é feita entre Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) e Câncer de Pulmão de Pequenas Células (CPPC), sendo o primeiro diagnosticado em 80% dos casos e este último nos 20% restantes. A distinção entre subtipos de câncer de pulmão é fundamental, porque a eficácia do tratamento pode diferir significativamente entre esses subtipos. No entanto, essa distinção nem sempre é evidente, pois um grande número de amostras biológicas dos tumores apresenta características mistas, com vários números de células expressando níveis variáveis de neuroendócrinos, marcadores alveolares e bronquiolares (PARK et al., 2011). Os CPPC se comportam agressivamente e são tratados de maneira não cirúrgica na maioria dos casos, enquanto os CPCNP são

tratados por uma ou várias alternativas terapêuticas, que podem ou não ser combinadas. São elas: cirurgia, radioterapia e a terapia medicamentosa (ZHENG, 2016).

O estudo aprofundado da diversidade do CPCNP levou à sua subdivisão, culminando na atual classificação internacional de CP feita pela OMS, na qual os principais tipos de CPCNP incluem adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas (CEC) e carcinoma de células grandes (Figura 12) (ZHENG, 2016).

**Figura 12 - Câncer de Pulmão – Tipos Histológicos**



**Fonte:** Adaptado pela autora de Zheng, 2016.

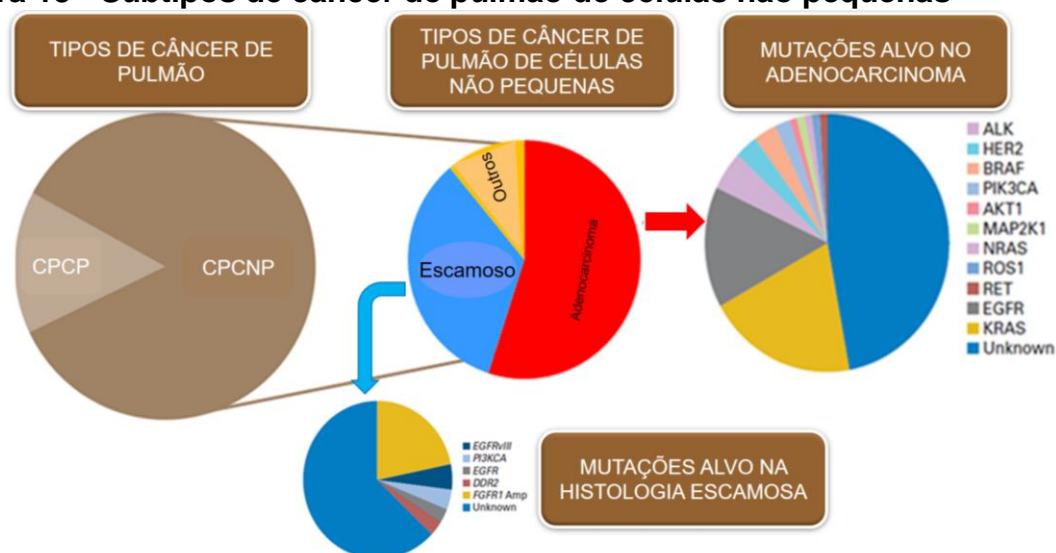
Um dos grandes avanços da última década no diagnóstico e tratamento do câncer é o conceito de tratamento personalizado, segundo o qual as decisões terapêuticas se baseiam em características histológicas e genéticas do tumor do paciente, dando uma nova importância para os patologistas classificarem o CPCNP em seus subtipos histológicos, ainda mais específicos (por exemplo, adenocarcinoma e carcinoma espinocelular), pois isso determinará a elegibilidade do paciente para certos tipos de testes moleculares e estratégias terapêuticas (TRAVIS et al., 2015).

Pouca atenção costumava ser dada a essa classificação e consequente distinção entre adenocarcinoma e carcinoma escamoso celular, principalmente quando havia pequenas amostras de tecido, pois dessa determinação não viriam implicações terapêuticas. Essa situação mudou drasticamente com a descoberta de várias opções medicamentosas destinadas ao tratamento de pacientes com tipos

histológicos específicos. A descoberta da mutação do receptor fator de crescimento epidérmico (do inglês - *Epidermal Growth Factor Receptor* - EGFR) e dos rearranjos da quinase do linfoma anaplásico (ALK) – alvos terapêuticos efetivos para os inibidores de tirosina quinase – trouxeram alternativas para o tratamento e esperança de prognósticos melhores para os pacientes com adenocarcinoma pulmonar. Esses medicamentos revolucionaram não apenas estratégias terapêuticas; eles transformaram a prática clínica para patologistas, oncologistas e a história da doença para os indivíduos acometidos (TRAVIS et al., 2015).

Independentemente do subtipo histológico (Figura 13), o CPCNP é um dos cânceres mais diversificados geneticamente, criando enormes desafios para elaboração e implementação de estratégias de prevenção e tratamento. Contudo, essa mesma diversidade biológica fornece uma série de oportunidades para uma exploração da heterogeneidade tumoral entre pacientes, por permitir desagregar o CPCNP em uma variedade de subconjuntos para os quais mutações e/ou alterações de expressões gênicas que estimulam o crescimento de células e aumentam sua sobrevivência podem servir como potenciais alvos terapêuticos (LI et al., 2013).

**Figura 13 - Subtipos de câncer de pulmão de células não pequenas**



Fonte: Adaptado pela autora de Li et al., 2013 (tradução nossa)

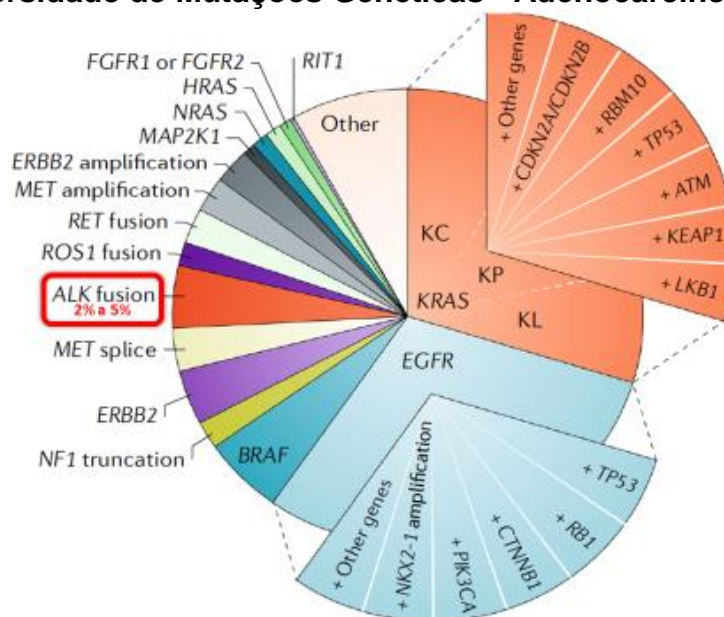
## 2.4 Alterações genéticas do CPCNP – Quinase do Linfoma Anaplásico (ALK)

Anos de pesquisas sobre o câncer revelaram que o adenocarcinoma de pulmão, assim como outros tipos de CPCNP, resultam do acúmulo de aberrações genômicas responsáveis por gerenciar fases da reprodução e multiplicação celular,

levando a crescimento, manutenção e progressão de células tumorais, possibilitando, assim, o desenvolvimento de neoplasias malignas. Dessa forma, uma ação alvo-direcionada, utilizando-se de biomarcadores baseados em genes únicos seria efetiva para aplicação clínica e, portanto, essa tornou-se uma alternativa comprovadamente bem-sucedida em orientar a seleção de agentes terapêuticos direcionados molecularmente em CPCNP (LI et al., 2013).

No entanto, a baixa frequência de uma mesma mutação ressalta a alta heterogeneidade e complexidade da biologia molecular do CPCNP, com vias comuns sendo afetadas por uma série de diferentes alterações genéticas. Estas representam um desafio para a escolha correta de tratamentos personalizados (COOPER et al., 2013). Mais importante ainda, evidências indicam que a diversidade molecular se traduz em comportamento clínico heterogêneo e sensibilidade variável às terapias antineoplásicas (SKOULIDIS; HEYMACH, 2019) (Figura 14).

**Figura 14 - Diversidade de Mutações Genéticas - Adenocarcinoma**



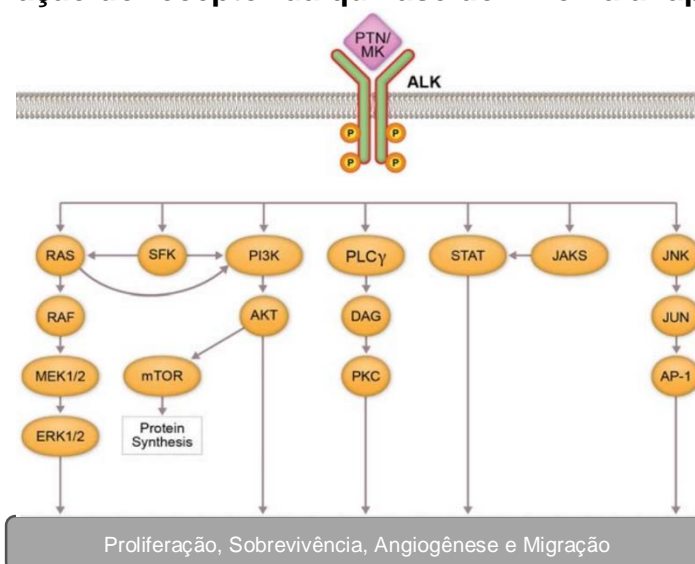
**Fonte:** Adaptado de Skoulidis; Heymach, 2019

Entre todas as alterações genéticas mapeadas até o momento, o oncogene de fusão do microtúbulo equinodermo associado à proteína 4 (EML-4) – ALK representa um dos alvos moleculares mais novos no CPCNP. Essa mutação foi primeiramente identificada em 2007 por Soda e colaboradores, ao examinarem uma biblioteca genética derivada do tumor de um paciente japonês do sexo masculino com adenocarcinoma do pulmão (SHAW; SOLOMON, 2011).

Essa fusão surge de uma inversão no braço curto do cromossomo 2, que une os éxons 1 ao 13 do microtúbulo equinodermo associado à proteína 4 e os éxons 20 ao 29 de ALK. Desde a identificação inicial dessa fusão, mais de 20 outras variantes de ALK foram descobertas (DU et al., 2018a; SASAKI, TAKA AKI; RODIG, SCOTT J; CHIRIEAC, LUCIAN R; JÄNNE, 2010; SHAW; SOLOMON, 2011). Doravante, para benefício de entendimento desse trabalho, essa alteração de rearranjo do tipo fusão, poderá também ser descrita no texto apenas como ALK+.

O ALK é considerado um receptor órfão, embora se saiba que a pleiotrofina (PT) (DEUEL; CHANG, 2013) e o *midkine* (MDK) (MURAMATSU, 2010), ambos fatores de crescimento secretados pelo corpo humano, se ligam e ativam a sinalização a jusante ALK (LU et al., 2005; STOICA et al., 2001) (Figura 15).

**Figura 15 - Sinalização do receptor da quinase do linfoma anaplásico (ALK)**



**Fonte:** Adaptado de Holla et al., 2017 (tradução nossa)

Entre 2% e 5% dos pacientes com adenocarcinoma pulmonar apresentam rearranjos que afetam o gene ALK, fenômeno frequente em pacientes não tabagistas ou fumantes leves, e indivíduos de idade jovem (LOPES; BACCHI, 2012; SHAW et al., 2013). Os rearranjos genéticos nos quais o gene ALK está envolvido não são comuns em carcinoma de células escamosas e são excludentes junto com mutação EGFR (SHAW et al., 2014).

A frequência de CPCNP com rearranjado por ALK no Japão varia de 2,4% a 6,7%; na Coreia a frequência é de 3,7% a 4,2%; na China, registrada em



aproximadamente 5%; nos EUA os resultados encontrados ficam entre 5,6% e 8,2%. Dessa forma, e pelo que se sabe até o momento tendo em vista esses resultados, a etnia provavelmente não influencia a prevalência de rearranjo por ALK em CPCNP, o que é diferente do achado em tumores mutados por EGFR e KRAS (LOPES; BACCHI, 2012).

No Brasil, alguns estudos documentaram as características moleculares do CPCNP, incluindo a prevalência de rearranjo do gene ALK, conforme pode ser visto abaixo.

**Tabela 8 - Frequência de alterações do gene ALK na população brasileira**

Autor	Amostra	Resultados Positivos	Taxa de positividade
Melo AC., 2011	156	4	2,6%
Lopes LF, Bacchi CE., 2012	62	2	3,2%
Gomes <i>et al.</i> , 2015	75	3	4%
Baldotto <i>et al.</i> , 2018	38	6	15%
Andreis <i>et al.</i> , 2019	350	14	4%
Da Silva <i>et al.</i> , 2019	158	21	13,3%
De Oliveira <i>et al.</i> , 2019	173	18	10,4%
Gellati <i>et al.</i> , 2020	933	34	3,64%

**Fonte:** Elaboração da autora

Para a identificação e diagnóstico de um tumor maligno com mutação de ALK, diferentes métodos podem ser usados, sendo os mais frequentes Imuno-Histoquímica (IHQ), *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH), reação em cadeia da polimerase em tempo real – do inglês *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) e sequenciamento de nova geração – do inglês *Next Generation Sequence* (NGS) (HOFMAN, 2017).

Entretanto, essas metodologias não são intercambiáveis e estudos conduzidos anteriormente já encontraram resultados discordantes ao comparar essas abordagens (ABEL *et al.*, 2014; ALI *et al.*, 2016; ILIE *et al.*, 2015; MARTELLI *et al.*, 2009).

No entanto, a causa mais frequente de discrepâncias entre as diferentes técnicas diz respeito à sensibilidade e subjetividade variável desses métodos.

A IHQ é um dos procedimentos mais comumente usados em laboratórios de patologia e, portanto, altamente acessível. É uma avaliação possível de ser feita rapidamente em seções de tecido fixadas em formalina, é de abordagem fácil e não

requer muitos conhecimentos técnicos ou médicos. Para a detecção de ALK por IHQ o clone D5F3 (da empresa *Cell Signaling Technology*, Danvers, MA, EUA) parece ser o que apresenta resultados mais satisfatórios e é também aprovado por algumas agências regulatórias como um teste diagnóstico complementar para o tratamento de inibidores de ALK. Um grande diferencial dessa técnica é que, mesmo após um tempo muito longo a amostra já estando fixada, a estabilidade da proteína permite a detecção da maioria casos que abrigam um rearranjo ALK (HOFMAN, 2017).

No entanto, primeira técnica a ser usada para detectar um rearranjo de ALK foi FISH, e ficou sendo o método mais frequentemente a ser usado até a comercialização de anticorpos anti-ALK (clones para IHQ) e ainda hoje a maioria dos laboratórios continua a usar esta abordagem, seja como um teste de primeira linha ou para validar um resultado IHQ negativo. Porém, em comparação com IHQ este método tem várias desvantagens: requer mais tempo de execução e equipamento especial, além de conhecimentos técnicos dos profissionais que o executam. O sinal de marcação observado no resultado é às vezes difícil de interpretar ou ambíguo e, em princípio, são necessárias mais de cem células tumorais viáveis para obter um resultado confiável, o que pode não ser o caso da maioria das amostras de tecidos tumorais em pacientes com CPCNP (HOFMAN, 2017).

Outra técnica mais atual é a abordagem usando RT-PCR para a detecção de um rearranjo de ALK. A sensibilidade e especificidade desse processo podem se alterar dependendo das diferentes variáveis do painel de detecção usado, e conforme a quantidade e qualidade do RNA extraído. Para o emprego correto do RT-PCR é requerido que o profissional tenha perícia técnica e médica para obter e interpretar os resultados. Além disso, para eliminar da amostragem algum erro e potenciais resultados falsos negativos, o controle visual da morfologia é necessário para garantir que haja presença e adequada porcentagem de células tumorais no tecido ou amostra citológica (HOFMAN, 2017).

O sequenciamento de nova geração revolucionou o cuidado de CPCNP em estágio avançado, já que em apenas uma única análise é capaz de detectar um número substancial de mutações em painéis variáveis de genes. Essa seria um dos métodos a ser estudado como sendo possivelmente custo-efetivo para utilização em CPCNP, já que o gasto feito com um único teste seria capaz de detectar as alterações

presentes em todos os pacientes triados, evitando o gasto desnecessário com testes individuais e específicos para determinadas mutações. Nesse tipo de teste é importante se considerar não apenas a quantidade e a porcentagem de células tumorais utilizadas, mas também a quantidade total de tecido e o número total de células presentes na amostra. Porém, esse procedimento exige grande conhecimento técnico e médico e, em geral, precisa de mais tempo do que outros métodos, levando a atrasos variáveis na obtenção de uma resposta, sendo que o ideal seria que o médico oncologista tivesse o resultado em mãos no máximo em 10 dias para estabelecimento da conduta terapêutica (HOFMAN, 2017).

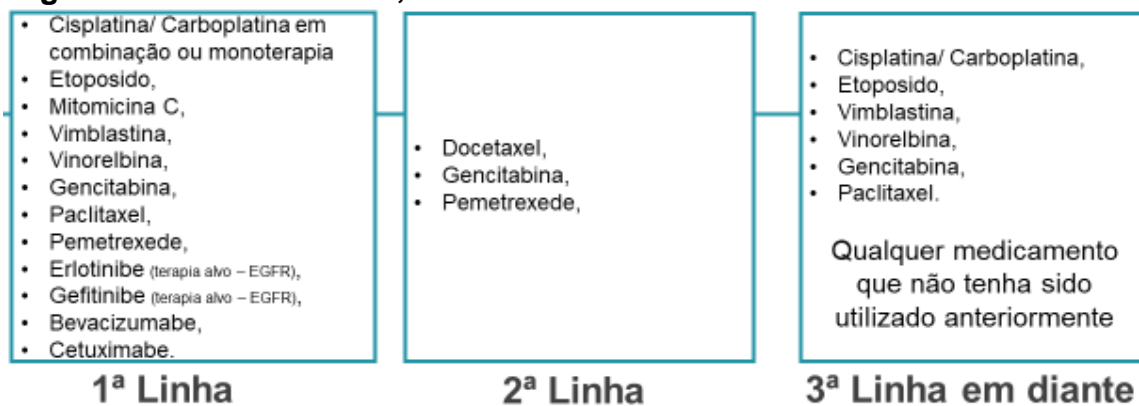
## **2.5 Tratamento para a mutação ALK (EML4-ALK) em CPCNP**

Os principais tratamentos clínicos realizados em pacientes com diagnóstico de CPCNP são: intervenção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia e, recentemente, farmacoterapia alvo direcionada, com foco nas alterações moleculares (ARAUJO; BALDOTTO; JR, 2018). No entanto, para efeito deste trabalho, serão apresentados apenas os tratamentos medicamentosos sistêmicos voltados ao tratamento de neoplasias malignas de pulmão com mutações de ALK em estádios IIIB e IV, conforme apresentado na DDT para câncer de pulmão, sendo esses tratamentos considerados como primeira linha de tratamento e à base de uma ou mais opções medicamentosas (BRASIL, 2014a). Além dessas opções, considere-se o crizotinibe, inibidor de tirosina quinase – objeto deste estudo (SOLOMON et al., 2018).

De acordo com a Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014, do Ministério da Saúde (Figura 16), estão entre as opções de tratamentos medicamentosos para os pacientes acometidos com a doença em estádios avançado e metastático, as abordagens quimioterápicas em primeira linha de tratamento sistêmico de esquema duplo de platina, ficando um agente platinante (cisplatina ou carboplatina; sendo que a escolha fica a critério do médico prescritor, de acordo com critérios de toxicidade e características individuais de cada paciente) em adição a um segundo medicamento, geralmente etoposídeo ou pemetrexede – a depender da histologia do CP. No entanto, o restante do protocolo não fica especificado na Portaria nº 957, deixando de esclarecer quais seriam as recomendações determinando a posologia, forma de cálculo da dose (se por área sob a curva ou superfície corporal, ou por quilo de peso),

intervalos entre doses, e o número de ciclos de tratamento aos quais o paciente deve ser submetido (BRASIL, 2014a).

**Figura 16 - Esquema de tratamento medicamentoso para câncer de pulmão, segundo a Portaria nº 957, 2014**



**Fonte:** Elaboração da autora, Brasil, 2014a.

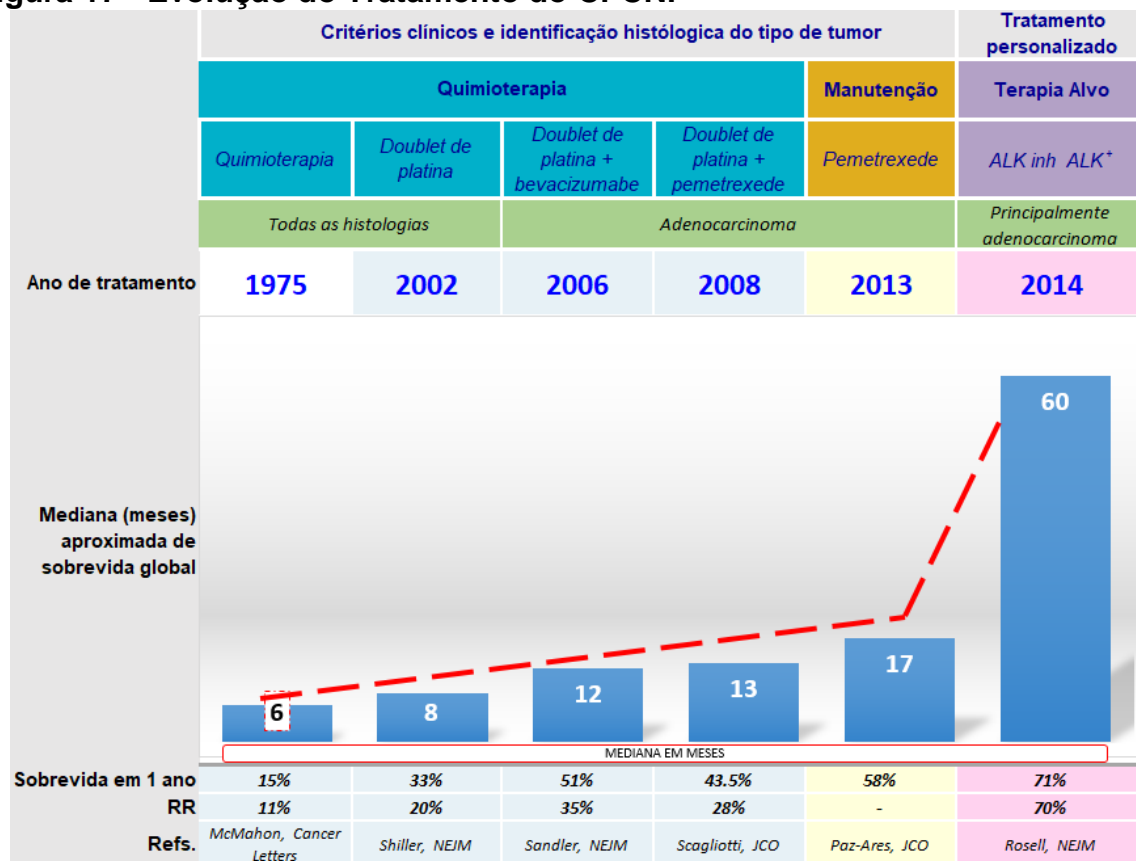
Nessa diretriz, contemplada pela Portaria citada acima, o anticorpo monoclonal bevacizumabe, quando somado ao esquema de carboplatina e paclitaxel, é considerado como uma opção de tratamento para as neoplasias malignas de histologia não escamosa, sendo que este anticorpo adiciona um benefício marginal de dois meses de mediana de sobrevida global ao custo de um perfil maior de toxicidade. Enquanto o cetuximabe, outro anticorpo monoclonal, demonstrou resultados ainda inferiores quando adicionado à quimioterapia de primeira linha com cisplatina e vinorelbina, aumentando a sobrevida global entre um e dois meses, e também apresentando uma maior taxa de eventos adversos (BRASIL, 2014a).

Para o tratamento de segunda linha, a DDT não especifica qual o medicamento deva ser usado; cita apenas que deve diferir do esquema terapêutico anterior e ser preferencialmente em monoterapia, de acordo com a capacidade funcional do paciente. O início imediato de uma quimioterapia em segunda linha ou de um tratamento de manutenção, com erlotinibe ou pemetrexede, pode adicionar benefícios quando realizado logo após a detecção de progressão clínica da doença (BRASIL, 2014a).

Reconhece-se que o tratamento do CPCNP, de forma geral, teve mudanças importantes nos últimos anos, evoluindo de uma terapia sistêmica generalista e direcionada para a eliminação indiscriminada de células em fase de divisão e

multiplicação, voltando-se para uma estratégia personalizada, onde o microambiente tumoral e alterações genéticas passam a ser o foco do tratamento (Figura 17) (BARRIOS, 2018).

**Figura 17 - Evolução do Tratamento do CPCNP**



Fonte: Adaptado de Barrios, 2018.

E muito embora a mutação de ALK já houvesse sido identificada em 2007, data anterior à publicação da DDT (2014), essa cita como opção terapêutica para alterações genéticas no CP apenas farmacoterapia direcionada a mutação do EGFR, recomendando o uso de inibidores da tirosina-quinase (erlotinibe e gefitinibe), para o tratamento paliativo inicial ou após falha de outro esquema terapêutico prévio, mas não determina e/ou orienta sobre o teste de identificação dessa mutação (BRASIL, 2014a).

Dessa forma, e retomando o já apresentado anteriormente sobre as orientações da DDT, quando se considera essa como o mínimo recomendado para o tratamento das neoplasias pulmonares, pode-se equivocar ao ponderar que seja esse o padrão nacional de tratamento, respeitando as histologias e estadiamento. Contudo, mesmo quando a farmacoterapia alvo-dirigida é recomendada pelo governo, como

nos casos do gefitinibe e erlotinibe, não se garante o acesso universal dos pacientes a essas terapias (BRASIL, 2014a).

Em 2014 Araújo e colaboradores publicaram um estudo sobre a análise da sobrevida de pacientes com CPCNP assistidos na saúde suplementar; e, ao concluírem o trabalho, puderam constatar que os pacientes que realizaram seus tratamentos em uma instituição privada nacional tiveram desfechos parecidos aos encontrados nos serviços oncológicos considerados como referência internacional, e aos vistos como resultados dos ECR fase III, aproximando-se então dos dados da literatura mundial e mostrando-se superior aos de serviços públicos nacionais (DE LIMA ARAUJO et al., 2014).

Somando informações sobre o cenário privado dos dados publicados por Araújo e colaboradores em 2014, o estudo intitulado “Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS”, publicado em 2017 por Kaliks e colaboradores, fez um levantamento nacional com o intuito de identificar possíveis diferenças no tratamento sistêmico dos quatro principais e mais incidentes tipos de câncer atendidos no sistema único de saúde, estando o CP entre eles (DE LIMA ARAUJO et al., 2014).

Realizou-se uma comparação entre as farmacoterapias oferecidas em cada um dos centros de referência para o atendimento oncológico e as indicadas segundo as diretrizes do Ministério da Saúde. Foi observado pelos autores que existem grandes diferenças no padrão de tratamento sistêmico para as doenças estudadas entre centros oncológicos do SUS e as diretrizes federais. Sendo ainda constatado e documentado que os tratamentos oferecidos pelos Centros de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) podem ser menos efetivos e/ou seguros em relação àqueles preconizados pelo Ministério da Saúde (MS), e frequentemente podem ser inferiores ao praticado na Saúde Suplementar (Figura 18) (BRASIL, 2014a; KALIKS et al., 2017).

**Figura 18 - Diferenças relativas ao tratamento sistêmico do câncer de pulmão (células não pequenas) no Brasil (2017)**

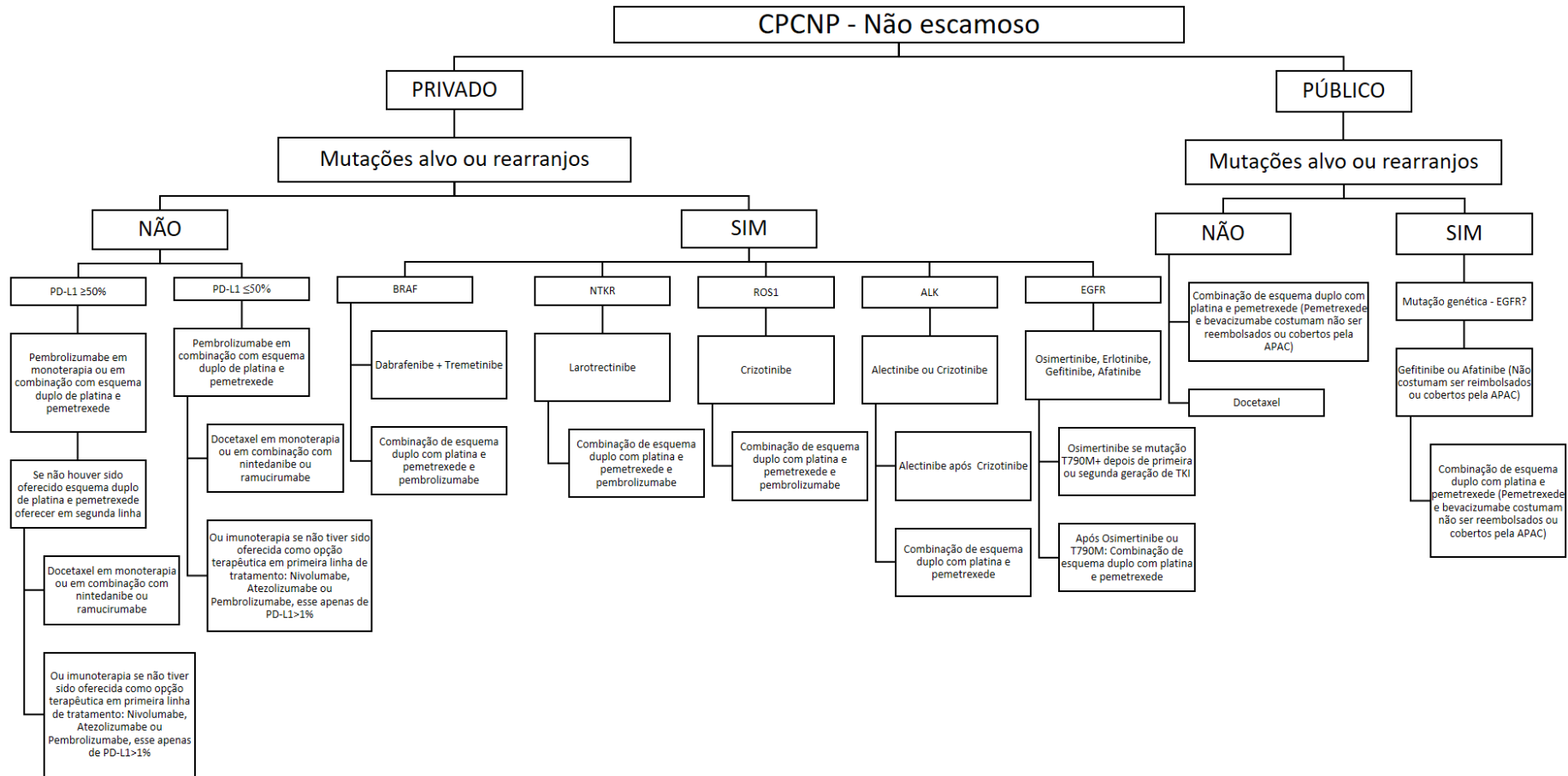
Estado	Número de centros	Dispõe de diretriz	Adequação em relação ao padrão da SS	Diferenças relevantes em relação ao DDT	Diferenças entre centros de uma mesma cidade
Pará	2	1	Adequado (exceto nivolumabe)	Acima do preconizado na DDT (dispõe de afatinibe, crizotinibe, bevacizumabe)	
Alagoas	1	não			
Bahia	1	1	Inadequado (não dispõe de pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, afatinibe, bevacizumabe, nivolumabe)	Abaixo do preconizado na DDT (não dispõe de erlotinibe ou gefitinibe)	
Ceará	4	1	Adequado, exceto crizotinibe e nivolumabe	Acima do preconizado na DDT (dispõe de bevacizumabe)	
Maranhão	1	não			
Pernambuco	5	3	Adequado (exceto nivolumabe em dois dos três hospitais)	Acima do preconizado na DDT (os 3 hospitais dispõe de afatinibe, crizotinibe, bevacizumabe, um oferece nivolumabe)	Em Recife, os 3 centros têm diretrizes muito homogêneas. Um hospital disponibiliza inclusive nivolumabe, muito acima do padrão do SUS
Rio Grande do Norte	1	não			
Minas Gerais	4	4	Muito inadequado (três dos 4 hospitais disponibilizam apenas platina, taxano, vinorelbina, etoposídeo e gemcitabina). Apenas um disponibiliza erlotinibe, gefitinibe e crizotinibe. Nenhum disponibiliza bevacizumabe, pemetrexede ou nivolumabe	Abaixo da DDT (três hospitais listam disponibilidade apenas de cisplatina, carboplatina, etoposídeo, vinorelbina, docetaxel, gemcitabina)	
Rio de Janeiro	11	8	Muito inadequado em 2 centros (dispõe apenas de platina, taxano, gemcitabina e etoposídeo). Inadequado em 3 centros (dispõe de todas menos pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, afatinibe, bevacizumabe, nivolumabe). Adequado em 3 centros (exceto nivolumabe)	Abaixo da DDT (maioria não dispõe de pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe). Acima da DDT em 1 centro (dispõe de TODAS da lista da Saúde Suplementar exceto nivolumabe)	A cidade do Rio de Janeiro tem centros que disponibilizam apenas os quimioterápicos mais básicos (platina, taxano, etoposídeo e gemcitabina) até centro com todas as medicações da SS exceto nivolumabe
São Paulo	11	5	Muito inadequado em 1 centro (disponibiliza apenas platina, etoposídeo, taxano e gemcitabina). Inadequado em 3 centro (disponibilizam todas exceto afatinibe, bevacizumabe, pemetrexede e nivolumabe). Adequado em 1 centro (disponibiliza todas inclusive nivolumabe ou pembrolizumabe)	Abaixo da DDT em 1 centro (disponibiliza apenas platina, etoposídeo, taxano e gemcitabina). De acordo com DDT em 3 centros. Acima da DDT em 1 centro (disponibiliza todas da Saúde Suplementar, inclusive nivolumabe)	A cidade de São Paulo tem centros que disponibilizam desde abaixo do padrão da DDT até absolutamente todas as medicações incluindo nivolumabe ou pembrolizumabe, bem acima da DDT
Paraná	2	2	Inadequado (os 2 centros disponibilizam todas exceto afatinibe, bevacizumabe, pemetrexede, nivolumabe)	De acordo com DDT nos 2 centros	
Rio Grande do Sul	3	1	Muito inadequado (disponibiliza apenas platina, taxano, vinorelbina e gemcitabina)	Abaixo da DDT (não disponibiliza pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe)	
Santa Catarina	2	1	Muito inadequado (disponibiliza apenas platina, taxano, gemcitabina, vinorelbina)	Abaixo da DDT (não disponibiliza pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe)	
Distrito Federal	2	não			
Goiás	1	1	Muito inadequado (disponibiliza apenas platina, taxano, gemcitabina e vinorelbina)	Abaixo da DDT (não disponibiliza pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe)	
Mato Grosso do Sul	1	1	Adequado (disponibiliza todas exceto Nivolumabe)	Acima da DDT (inclui pemetrexede, afatinibe, bevacizumabe)	

SS: Saúde Suplementar; DDT: Diretriz de Diagnóstico e Tratamento

Fonte: Kaliks et al., 2017

Somando-se aos dados das diferenças existentes entre a assistência oncológica dos setores público e privado acima apresentados, Mathias e colaboradores publicaram em 2019, para os setores público e privado no Brasil, um modelo de árvore de decisão para a farmacoterapia de CPCNP não escamoso metastático, que serve de espelho para se entender o contexto dos tratamentos de uma forma geral em ambos os cenários (Figura 19) (MATHIAS et al., 2020).

**Figura 19 - Árvore de decisão de tratamento geral para CPCNP não escamoso metastático nos setores público e privado no Brasil**



Fonte: Adaptado de Mathias et al., 2020 (tradução nossa)



Ao se analisar o algoritmo elaborado pelos autores, entende-se o enorme distanciamento entre as diversas alternativas terapêuticas disponíveis atualmente no Brasil, e o que se encontra como opção no SUS, orientado pela recomendação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a; MATHIAS et al., 2020). Dessa forma, a busca por evidências científicas, acrescida de análises farmacoeconômicas de custo-efetividade e impacto orçamentário, voltadas ao entendimento da significância e aplicação de novas terapias no âmbito de saúde pública, poderão ser valiosas ferramentas de direcionamento das condutas terapêuticas do país a uma uniformização de assistência e alinhamento às diretrizes internacionais.

Entre as principais diferenças presentes nas opções de escolhas de farmacoterapias de público e privado, é a de medicamentos específicos para o tratamento de rearranjo de EML4-ALK que já compõe o arsenal terapêutico oncológico no cenário privado. Cabendo ressaltar que, para a saúde suplementar, está disponível apenas o crizotinibe, já que é a única farmacoterapia incorporada no rol de procedimentos. O crizotinibe teve sua aprovação pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) em 2018, segundo o parecer técnico nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/ 2018; nos termos do art. 4º, do inciso III, da Lei nº 9961 de 2000, a ANS, responsável por elaborar o rol de procedimentos e eventos em saúde. Após esse parecer o crizotinibe foi incorporado à lista de medicamentos cobertos pelas operadoras de saúde, passando então a ser reembolsado pelos planos de saúde para todos os pacientes que dele necessitarem (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2018; BRASIL, 2000).

Assim sendo, um ponto passível para a atualização da DDT, seria o fato de que atualmente no Brasil, estão registradas pela ANVISA quatro das 5 opções terapêuticas existentes mundialmente dos inibidores de tirosina quinase (do inglês - *Tyrosine Kinase Inhibitors* – TKI) voltadas à mutação do ALK; e dessas, nenhuma até o momento foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); portanto, no Brasil, ainda não há tratamentos de terapia-alvo incorporados para a doença no contexto do SUS (Tabela 9) (ANVISA, 2020; CONITEC, 2020).

**Tabela 9 - Inibidores de tirosina quinase alvo-direcionados para rearranjo de ALK aprovados no Brasil pela ANVISA**

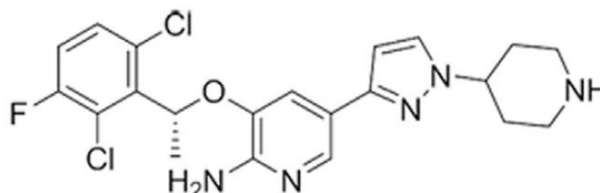
Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Vencimento
Xalkori	CRIZOTINIBE	121100454	25351.190290/2019-33	WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.072.393/0001-33	02/2026
Alecensa	CLORIDRATO DE ALECTINIBE	101000668	25351.316283/2018-97	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. - 33.009.945/0001-23	12/2028
Evobrig	BRIGATINIBE	106390281	25351.802213/2018-57	TAKEDA PHARMA LTDA. - 60.397.775/0001-74	12/2024
Lorbrena	LORLATINIBE	121100476	25351.562611/2019-14	WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.072.393/0001-33	04/2023

Fonte: Elaborado pela autora, ANVISA, 2020, on-line

## 2.6 Crizotinibe

Um esforço significativo vem sendo direcionado para o desenvolvimento de medicamentos terapêuticamente voltados para a alteração genética de rearranjo do tipo fusão de ALK (EML4-ALK +), sendo que a primeira terapia estudada na prática clínica foi o crizotinibe (Figura 20) (SONG; WANG; ZHANG, 2015).

**Figura 20 - Molécula crizotinibe**



Fonte: Song; Wang; Zhang, 2015

O inibidor da ALK de primeira geração, crizotinibe, é na verdade um inibidor de tirosina quinase com múltiplos alvos terapêuticos, inibindo não apenas o EML4-ALK, mas também o ROS1 e o *Mesenchymal Epithelial Transition growth factor* (MET). O crizotinibe foi inicialmente projetado para ser um inibidor potente e seletivo de MET, mas, em estudos subsequentes, conduzidos para caracterizar sua atividade bioquímica e celular, verificou-se que ele inibia também o receptor ALK (KWAK, 2010).

Então, o medicamento foi inicialmente testado em um estudo internacional multicêntrico de fase I, realizado para investigar a segurança, farmacocinética, farmacodinâmica e atividade antitumoral em pacientes com câncer avançado. Nesse

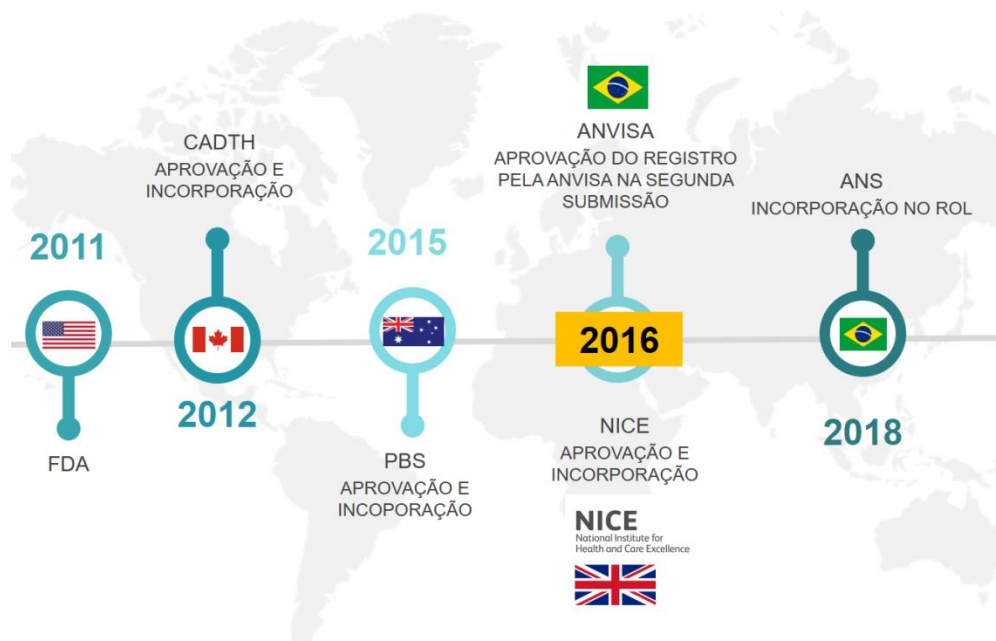
estudo estava projetada para ser feita uma fase de escalonamento da dose, seguida por uma fase de expansão na dose máxima tolerada em pacientes com amplificação de fator de crescimento da transição mesenquimal epitelial (MET). Esse estudo já estava em fase de recrutamento de pacientes quando a fusão EML4-ALK no CPCNP foi relatada pela primeira vez, e então identificou-se que dentro desse ensaio havia dois pacientes portadores da fusão de ALK. Esses foram tratados com crizotinibe, e mostraram então uma melhora significativa dos seus sintomas. Essa informação levou à triagem em larga escala de pacientes com CPCNP ALK+ em uma coorte expandida, com o esquema terapêutico do medicamento na dose de 250 mg, duas vezes ao dia (KWAK, 2010).

Os resultados dos estudos de fase I e II (PROFILE 1001 e 1005) também levaram ao início dos estudos de fase III desse medicamento, que avaliaram dois perfis de pacientes com CPNPC avançado para ALK+: a) previamente tratados – PROFILE 1007 (SHAW et al., 2013) e b) previamente não tratados ou virgens de tratamento – PROFILE 1014 (SOLOMON et al., 2014). Com base nas taxas de respostas atingidas nos estudos de fase I e II (CAMIDGE et al., 2012; KIM, 2012; KWAK, 2010), o crizotinibe recebeu aprovação acelerada do *Food and Drugs Administration* (FDA) em 2011.

O intervalo de tempo entre a descoberta da fusão do ALK no CPCNP (2007) e a aprovação do medicamento (2011), representou um marco sem precedentes no desenvolvimento de um novo medicamento antineoplásico (BLACKHALL; CAPPUZZO, 2016).

O primeiro pedido de registro do medicamento na agência regulatória brasileira – ANVISA, ocorreu no dia 21/12/2012 pela indústria farmacêutica Pfizer, e teve seu indeferimento publicado em 30/09/2013. Uma nova submissão foi realizada posteriormente e obteve seu deferimento em 10/02/2016. O registro do medicamento foi transferido para Wyeth Farmacêutica em 06/06/2019 (Figura 21) (ANVISA, 2020).

**Figura 21 - Linha do tempo de avaliações do crizotinibe no mundo**



**Fonte:** Elaborado pela autora

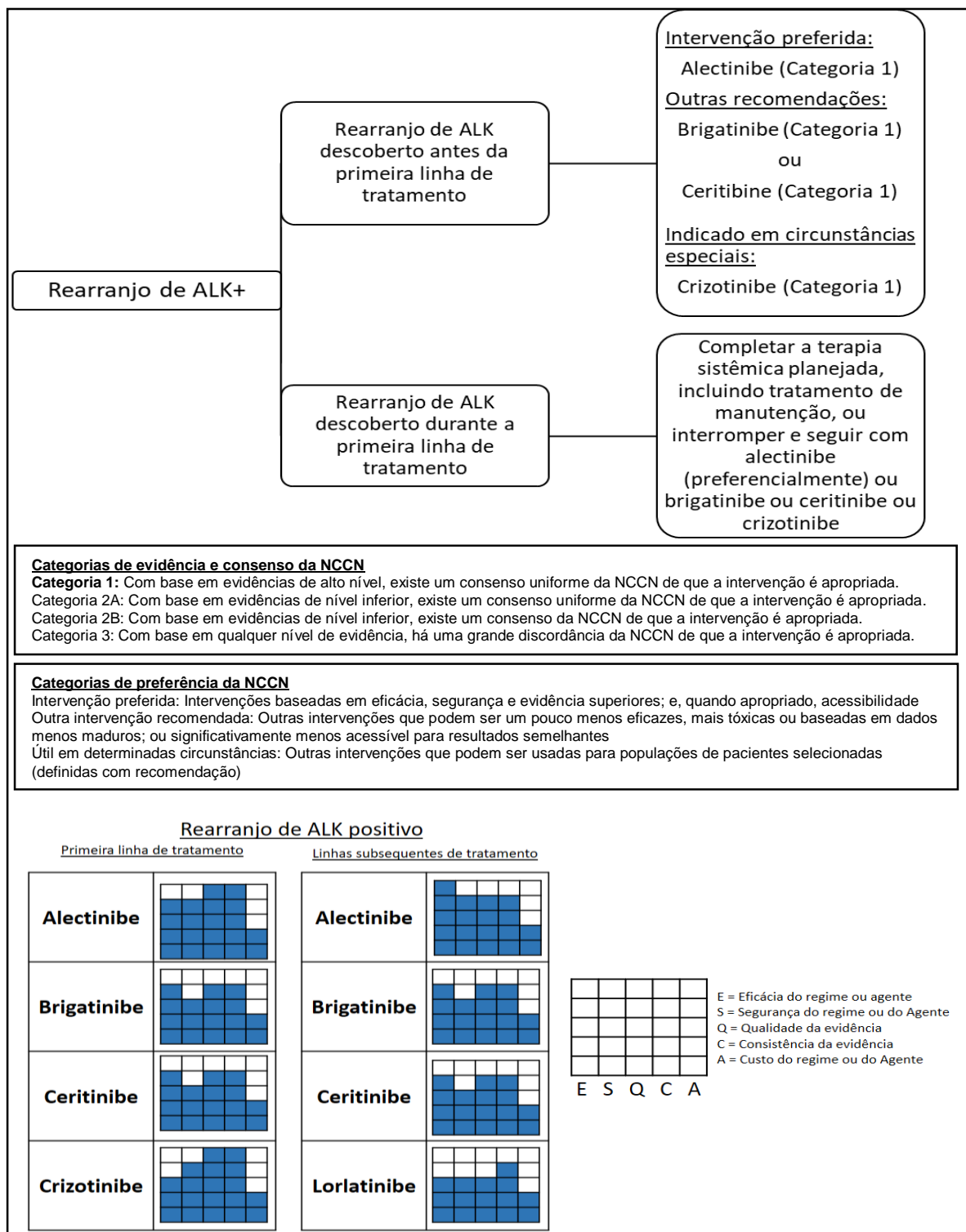
O crizotinibe recebeu o nome comercial de Xalkori® e, em sua bula brasileira, a indicação é descrita como para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas avançado, positivo para quinase do linfoma anaplásico. E sua posologia é a mesma dos estudos clínicos: 250mg duas vezes ao dia, por via oral. O tratamento continua até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável (ANVISA, 2020; WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, 2020).

O medicamento foi geralmente bem tolerado em estudos clínicos, com perfil de segurança semelhante nos ensaios de fase III: PROFILE 1007 e 1014. Eventos desfavoráveis que ocorreram com uma frequência maior no braço experimental em comparação com a quimioterapia foram distúrbios na visão, diarreia, edema, vômitos, constipação, transaminases hepáticas elevadas, infecção do trato respiratório, disgeusia e tontura. Além disso, os pacientes tratados com crizotinibe apresentaram frequências mais altas de dor abdominal, dor de cabeça, pirexia e dor nas extremidades. Eventos adversos mais frequentes com quimioterapia do que com crizotinibe incluíram fadiga, neutropenia, estomatite, astenia, anemia, leucopenia e trombocitopenia (PROFILE 1014); dispneia, erupção cutânea e alopecia (PROFILE 1007) (SHAW et al., 2013; SOLOMON et al., 2014).

Ao comparar taxas de eventos adversos entre os grupos do estudo, os pacientes que fizeram uso de crizotinibe tiveram maior tempo de tratamento do que aqueles que usaram quimioterapia, uma vez que esses progrediam rápido, e/ou perdiam *performance*, parando o tratamento ou seguindo para uma segunda linha. Considera-se que esse fator possa influenciar de maneira indireta o perfil de manifestação dos eventos adversos relacionados à terapia do braço experimental, por possibilitar um maior tempo de exposição do paciente ao medicamento, além de maior duração de tratamento em si (SHAW et al., 2013; SOLOMON et al., 2018).

O painel de especialistas do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2020), em sua sexta revisão do ano de 2020, recomenda como tratamento de primeira linha para pacientes com CPCNP metastático com ALK+ quatro opções de TKI, estando entre elas o crizotinibe, um inibidor de primeira geração, e os três demais de segunda geração: alectinibe, ceritinibe e brigatinibe. O lorlatinibe é recomendado como tratamento de segunda linha, após progressão de doença sintomática por desenvolvimento de metástases cerebrais ou com/por múltiplas lesões sistêmicas. Os resultados dos ECR dos medicamentos citados mostraram que os cinco inibidores da ALK possuem uma gama variável de benefícios clínicos, e entre eles destacam-se: maior Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e taxa de resposta; melhoria de sintomas e qualidade de vida. Todos demonstram ainda um perfil favorável e/ou manejável dos eventos adversos, e o alectinibe foi escolhido pelo painel de especialistas do NCCN como o tratamento ideal de primeira linha, sendo que para terapia subsequente, ou de segunda linha, a escolha terapêutica pode variar, dependendo do tratamento prévio adotado, tendo sido ele com terapia-alvo ou quimioterapia convencional (Figura 22) (ALI et al., 2019; CAMIDGE et al., 2018; DHOLARIA et al., 2016; KIM et al., 2017; NCCN, 2020; SHAW et al., 2013; SOLOMON et al., 2014; SULLIVAN; PLANCHARD, 2016).

**Figura 22 - Esquema de recomendação do NCCN para tratamento de CPCNP para pacientes com mutação de ALK**



Fonte: NCCN, 2020; NSCLC Guidelines V6., 2020, on-line, p.34 e 42 (tradução nossa)

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Sintetizar a evidência científica disponível na literatura a respeito da utilização do crizotinibe para o tratamento de CPCNP avançado ou metastático em pacientes que apresentem rearranjo do tipo fusão de EML4-ALK, em comparação com a quimioterapia citotóxica tradicional.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Realizar uma revisão sistemática de estudos semelhantes, publicados ou não, de forma a reunir evidências disponíveis avaliando-os criticamente sobre a eficácia e efetividade do crizotinibe.
- b) Estimar, por meio de meta-análise, a eficácia e efetividade do crizotinibe em pacientes virgens de tratamento, ou como primeira linha sistêmica tendo como controle os tratamentos quimioterápicos convencionais disponíveis no SUS.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Pergunta de pesquisa

Este estudo buscou identificar e analisar, por meio de revisão sistemática e meta-análise, todas as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e efetividade do crizotinibe para o tratamento de CPCNP avançado ou metastático em pacientes com rearranjo do tipo fusão de EML4-ALK.

Para realização da revisão sistemática e meta-análise foram seguidos os critérios do guia metodológico da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 6.1* (Cochrane) (HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020; HIGGINS *et al.*, 2020), incluindo avaliação com a descrição detalhada de erros sistemáticos (vieses) e os erros aleatórios (HIGGINS *et al.*, 2019). Além disso, o registro da pesquisa foi submetido e aceito na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o protocolo: CRD42020164482 (Anexo 1 – Registro da revisão sistemática aceita no PROSPERO) (MOHER; BOOTH; STEWART, 2014; PAGE; SHAMSEER; TRICCO, 2018; STEWART; MOHER; SHEKELLE, 2012).

Para a condução deste estudo foram seguidas as recomendações dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises - *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) (Anexo 2 - PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols*) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol\*) (LIBERATI *et al.*, 2009; MOHER *et al.*, 2015).

A elaboração da estratégia de busca e execução da revisão foram conduzidas a partir do estabelecimento da seguinte pergunta de pesquisa: O crizotinibe é eficaz e efetivo para o tratamento em primeira linha do CPCNP em pacientes virgens de tratamento e que apresentem rearranjo do tipo fusão de EML4-ALK? (Quadro 2).



## Quadro 2 - Acrônimo PICOS – Formulação da pergunta de pesquisa

<b>P</b>	População	Pacientes com CPCNP com rearranjo do tipo fusão de EML4-ALK.
<b>I</b>	Intervenção	Crizotinibe em primeira linha de tratamento
<b>C</b>	Comparadores	Quimioterapia sistêmica paliativa disponível no SUS: cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, bevacizumabe, em monoterapia ou em associações (Brasil, 2014).
<b>O</b>	<i>Outcomes</i> (desfechos)	Sobrevida Global (SG) Sobrevida Livre de Progressão (SLP)
<b>S</b>	<i>Studies</i> (tipos de estudos)	Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) e estudos observacionais do tipo coorte.

**Fonte:** Elaborado pela autora

### 4.1.1 População

Para a realização da revisão sistemática, a população-alvo selecionada consistiu-se na mesma dos principais ECR que levaram à aprovação do medicamento pelas agências reguladoras e endossaram seu uso clínico (SOLOMON et al., 2014; WU et al., 2018), ou seja, pacientes adultos, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, com câncer de pulmão de células não pequenas, estágio IIIB ou IV e positivo para o rearranjo de quinase do linfoma anaplásico.

O estudo para ser incluído deveria estar explícito no texto que a população selecionada tinha a alteração do gene ALK.

### 4.1.2 Intervenção

Crizotinibe 250 mg, via oral, com posologia de duas vezes ao dia ou com ajuste a dose até o mínimo de 250 mg/dia para pacientes que apresentassem toxicidade hematológica, elevação das transaminases hepáticas, bradicardia ou prolongamento do intervalo QT em eletrocardiograma (SOLOMON et al., 2014), em primeira linha de tratamento para CPCNP ALK+ para estágio avançado ou metastático.

### 4.1.3 Comparação

Para primeira linha em pacientes virgens de tratamento foram usados como comparadores as terapias medicamentosas sistêmicas disponíveis no SUS, citados pela Portaria nº 957 de 26 de setembro de 2014 (BRASIL, 2014a), que dispõe como recomendação os compostos de platina (carboplatina e cisplatina) associados ou não a outros medicamentos citotóxicos.

### 4.1.4 Desfechos

Foram avaliados e analisados os desfechos de Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Progressão. Definiu-se como SG o tempo desde a seleção, início

do tratamento ou da randomização do paciente até sua morte por qualquer causa; e como SLP o tempo de início do tratamento ou randomização até o primeiro exame radiográfico provando evento de Progressão de Doença (PD) ou morte por qualquer causa (LITIÈRE et al., 2019; SCHWARTZ et al., 2016a, 2016b).

#### **4.1.5 Estudos**

Foram considerados para esse trabalho, tanto estudos observacionais do tipo coorte retrospectiva ou prospectiva, quanto ECR. Os ensaios deveriam ser estudos fase III ou estudos de vida real pós registro.

Estudos clínicos não randomizados, estudos clínicos randomizados fase II, casos-controle, relatos de casos, séries de casos, estudos transversais, estudos in vitro ou em modelos animais, ensaios que envolviam a utilização de outros inibidores de tirosina quinase ou opiniões de especialistas, foram excluídos. Também foram desconsiderados estudos que: recrutaram pacientes menores de 18 anos; avaliaram outros tumores diferentes do CPCNP; alterações que não fossem ALK+; pacientes com CPCNP em outros estágios que não IIIB e IV, que não deixaram explícito ou não restringiram a população aos pacientes com CPCNP estágio IIIB e IV.

#### **4.2 Revisão sistemática**

A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE via PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*). Sendo que a pesquisa foi planejada compondo-se de uma estratégia de busca estruturada e elaborada conforme a base de dados a ser acessada. Nessas buscas estruturadas foram utilizados descritores que incluíram uma combinação de palavras-chave, sinônimos, descritores controlados: Descritores em Ciências da saúde (DECs) e *Medical Subject Heading* (MeSH), termos livres, termos truncados e texto planejado de acordo com cada tipo de banco de dados. Nas bases de dados PubMed e EMBASE, os descritores controlados MeSH e Emtree foram empregados, respectivamente, com o intuito de localizar e recuperar todas as evidências relevantes disponíveis. As estratégias para cada base de dados foram elaboradas por dois pesquisadores e validada por uma segunda dupla cega e re-

testada 4 meses o teste inicial. Essas estratégias podem ser consultadas no **Apêndice B**.

#### **4.2.1 Critérios de inclusão**

Adicionalmente às estratégias de buscas estruturadas, para minimizar o risco de viés de publicação, foi realizada uma busca manual em todas as referências dos estudos incluídos, além de pesquisa no *clinicaltrials.gov*, no EU *clinical trials*, nos registros de estudos clínicos do Brasil - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) e OMS, com o objetivo de capturar estudos em andamento e também aqueles finalizados e que não foram publicados que avaliaram o crizotinibe dentro do critério estabelecido pelo PICO, mitigando o viés de publicação. Todas as estratégias de buscas incluíram os estudos publicados até o mês de abril do ano de 2020.

Em uma etapa seguinte, ainda dentro do objetivo de identificação de ensaios pertinentes a esse trabalho, foi feita a busca em literatura cinzenta, tais como em referências dos *guidelines* internacionais (BRASIL, 2016a), relatórios governamentais, teses, dissertações e resumos publicados em anais de congressos, a fim de encontrar artigos adicionais que não foram identificados pelas ferramentas eletrônicas, visando localizar estudos em andamento e/ou finalizados e que não foram publicados, minorando o viés de publicação.

Todos os ensaios foram encontrados na íntegra pela internet por meio das bases de dados e não foi necessário solicitar o material na íntegra para nenhum dos autores correspondentes.

Tentou-se mitigar o viés do idioma, uma vez que poderiam existir estudos relevantes publicados em línguas estrangeiras; para isso, expandiu-se a busca para três vernáculos mais utilizados internacionalmente (inglês, espanhol e francês) somando-se a eles a língua pátria.

Ademais, o viés geográfico tentou ser minimizado por meio da realização de busca em grandes bancos de dados. E, por fim, o viés de indexação, com a recuperação de informações feita em quatro grandes bancos de dados, sendo três internacionais (MEDLINE /PubMed, EMBASE, Cochrane Library) e um regional (LILACS), com os termos que pudessem de forma mais específica e sensível

recuperar os ensaios desejados. Não foi aplicado nenhum filtro ou qualquer restrição quanto ao ano de publicação.

#### **4.2.2 Critérios de exclusão**

Os estudos seriam excluídos da revisão sistemática caso não estivessem de acordo com as características indicadas para a seleção dos estudos e não correspondessem ao PICO estabelecido.

Ensaio presentes em mais de um banco de dados foram contabilizados como duplicados, no entanto as publicações diferentes do mesmo ensaio foram contabilizadas como uma unidade e dois relatos, já que incluíram o mesmo grupo de pacientes, mas poderiam apresentar dados atualizados, ou mais robustos, dos desfechos de interesse previamente estabelecidos.

#### **4.2.3 Seleção dos estudos**

Os estudos recuperados eletronicamente pelas bases de dados foram primeiramente agrupados no software EndNote® para eliminação das duplicatas. Em seguida, as referências únicas foram lançadas no aplicativo de web Rayyan QCRI® para a seleção dos estudos elegíveis (Fase 1) por dois revisores independentes, que avaliaram a relevância potencial de todos os títulos e resumos dos estudos, a fim de identificar os manuscritos elegíveis de acordo com os critérios pré-definidos, selecionando-os para a leitura completa (OUZZANI et al., 2016).

Em seguida (Fase 2), procedeu-se à leitura do texto completo dos ensaios selecionados. Tanto na Fase 1, quanto na Fase 2 de seleção dos estudos, houve cegamento dos revisores. Sendo que em casos de conflitos, os mesmos foram sanados por um terceiro revisor independente que também estava cego ao processo de escolha dos estudos.

Todos os ensaios e relatos que cumpriram os critérios de elegibilidade foram incluídos para a análise qualitativa, e os que continham dados de sobrevida global ou de sobrevida livre de progressão, para a meta-análise.

### **4.3 Descrição dos estudos incluídos**

#### **4.3.1 Extração de dados**

Para a descrição e análise qualitativa das características dos estudos e seus desfechos procedeu-se à extração dos dados, para coleta de informações mais completas dos estudos selecionados para análise de suas principais características, sendo elas: primeiro autor, ano de publicação, dados de identificação do estudo, idioma da publicação, tipo de desenho de estudo, local, se incluído ou não na revisão sistemática e na meta-análise, com descrição dos critérios de exclusão e de características dos pacientes (gênero, idade, status performance, histórico de tabagismo, histologia, estágio da doença), além de características gerais dos ensaios (desenho, critérios de inclusão e exclusão, tratamentos dos grupos intervenção e controle, desfechos avaliados) e seus resultados. Os dados coletados como parte da análise qualitativa da revisão sistemática foram detalhados na sessão de resultados, a descrição das evidências clínicas estão em sessões independentes respeitando o desenho do estudo, e os resultados dos ensaios foram relatados de acordo com o desfecho (primário ou secundário) conforme *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 6.1* (HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020).

Nessa etapa também se realizou a extração dos dados para a execução da meta-análise, sendo que esse processo foi executado em triplicata por revisores independentes e cegados, as informações de interesse foram coletadas a partir da leitura na íntegra dos artigos pelo aplicativo de web Rayyan QCRI® e lançados manualmente em uma planilha de Excel® tendo por base as referências de cada estudo elegível quanto à identificação do ensaio, número de participantes em cada braço e resultados dos desfechos (OUZZANI et al., 2016).

#### **4.3.2 Síntese de dados relativos aos desfechos**

Foram considerados como desfechos para a análise: desfechos clínicos com medidas de análise de sobrevivência (HR, da sigla em inglês *Hazard Ratio*) quantitativos relativos a SG e SLP da doença. Quando não foi possível extrair o HR do artigo publicado e/ou realizar seu cálculo indiretamente pelas informações disponíveis na publicação, os resultados dos estudos não foram computados para a síntese de dados e análise daquele desfecho.

#### 4.4 Meta-análise

Os dados coletados dos estudos para realização da meta-análise foram analisados no software RevMan (*Review Manager*), versão 5.3. Para as variáveis contínuas, os resultados foram expressos em HR com seus respectivos Intervalos de Confiança (IC) de 95% extraídos diretamente de cada estudo original (*Cochrane Collaboration Software*) (HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020).

A análise estatística dos resultados por meio de meta-análise ocorreu quando houve a possibilidade de combinar os dados disponíveis dos estudos para avaliar quantitativamente a associação entre o uso do crizotinibe com a sobrevida global ou com a sobrevida livre de progressão dos pacientes (HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020).

Observou-se que as linhas horizontais no gráfico do tipo floresta representaram o IC daquela medida, sendo a extremidade esquerda seu valor mínimo e a direita o valor máximo; demonstrando, portanto, uma chance de 95% de se encontrar o valor do desfecho dentro desse intervalo, se o estudo fosse repetido infinitamente. Se a linha de medida tocasse ou cruzasse o ponto central do gráfico – sinalizado pelo número 1, significaria que não houve diferença estatística entre os dois grupos da análise de efeito do medicamento quando confrontado ao braço controle (HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020).

O quadrado formado em cada traçado horizontal simbolizou o tamanho da amostra, sendo proporcional ao peso do estudo para a análise final. O losango representou o resultado combinado de todos os estudos no subgrupo analisado ou na análise final do desfecho (HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020).

O resultado de um HR < 1,0, e um IC que não cruzasse o intervalo do não efeito, indicaram resultados maiores de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, favorecendo o grupo de pacientes que foram tratados no braço experimental com crizotinibe (HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020).

Os dados coletados referentes aos desfechos de cada estudo foram lançados no RevMan 5.3 e encontram-se sumarizados na forma de gráficos do tipo floresta –

do inglês *forest plot* – na sessão de resultados (HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020).

#### 4.4.1 Avaliação da heterogeneidade

Nesse trabalho realizou-se a investigação de heterogeneidade entre os estudos de mesmo desfecho através da análise por meio do teste  $I^2$  de Higgins e colaboradores (2003) e a validação da magnitude desse parâmetro medido pelo seu respectivo valor de  $p$ . Uma segunda maneira de avaliar e validar a heterogeneidade encontrada foi feita através da identificação de diferenças entre as características específicas dos estudos do ponto de vista clínico – heterogeneidade clínica: população de pacientes, dos tipos das intervenções, desfechos; ou pela diferença nos desenhos dos estudos incluídos – heterogeneidade metodológica: desenho (ECR e Coorte), cegamento, ocultação da alocação, diferenças estatísticas, tempo de seguimento, além de intervalo de acompanhamento de desfechos.

Como parâmetros de avaliação do teste  $I^2$  serão seguidos os valores dos intervalos indicados abaixo, caracterizando seu peso na avaliação (HIGGINS et al., 2003):

- De 0% a 24% - sem importância significativa;
- De 25% a 49% - baixa heterogeneidade,
- De 50% a 74% - moderada heterogeneidade e
- De acima de 75% - alta heterogeneidade.

Os cálculos dos testes foram realizados considerando o modelo de efeito randômico, com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) e, para estimar a magnitude da heterogeneidade estatística, considerou-se significativa a estatística  $I^2$  igual ou superior a 50% e um valor de  $p$  menor a 0,05. Para esses casos, foi realizada análise de sensibilidade avaliando as possíveis causas de heterogeneidade (HIGGINS et al., 2003).

Caso seja detectada heterogeneidade entre os estudos, e esta não possa ser explicada por diferenças clínicas ou metodológicas, será inadequado considerá-la

para a meta-análise e, portanto, ela será descartada e o fato descrito como limitação desse trabalho.

#### **4.4.2 Meta-análise e medidas de tamanho de efeito**

Conduziu-se a meta-análise dos resultados quando houve a possibilidade de combinar os dados disponíveis extraídos dos estudos de forma a avaliar quantitativamente a associação entre sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

Os dados de SG e SLP de cada estudo foram agrupados conforme o desfecho para a realização da meta-análise, e o tipo de estudo representou um subgrupo dentro de cada análise; essas informações foram obtidas pelos HR com seus respectivos IC de 95% extraídos diretamente de cada estudo original. Os resultados dessa análise apresentam-se na forma de combinação dos estudos pelo gráfico de *forest plot* (HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020).

#### **4.5 Viés de publicação**

As avaliações do risco de viés entre os estudos da meta-análise devem ser conduzidas pela elaboração de um gráfico de funil. Esses gráficos identificariam possíveis vieses de publicação ou nível de qualidade metodológica, ilustrando as heterogeneidades entre os estudos. Estes testes estatísticos de hipótese não são normalmente sugeridos quando há menos do que 10 estudos na meta-análise, dado ao seu baixo poder para detectar possível viés de publicação e, portanto, essa seria uma limitação da aplicação dessa ferramenta (EGGER et al., 1997; SHEA et al., 2017) (HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020).

#### **4.6 Avaliação da qualidade metodológica**

A avaliação de qualidade dos estudos é um método de demonstrar os critérios utilizados na pesquisa científica a fim de reduzir os vieses e aumentar a validade interna e externa desse referido trabalho.

Os artigos selecionados tiveram sua qualidade avaliada para a detecção de possíveis vieses. Entretanto, a unidade de análise não foi o artigo, mas sim o estudo, que pode ser representado por relatos publicados. A avaliação da qualidade foi feita



por dois revisores que avaliaram independentemente a qualidade dos estudos conforme os instrumentos adequados a cada tipo de delineamento. Um terceiro revisor ficou responsável pela harmonização dos resultados, informando 100% de concordância nas avaliações (BRASIL, 2016a; SHEA et al., 2017).

De maneira geral, são encontradas quatro fontes de vieses nos ensaios clínicos randomizados de intervenções em saúde: viés de seleção, viés de condução, viés de atrito ou de perda seletiva de seguimento, viés de detecção. Os critérios analisados pelas ferramentas concentram-se na avaliação da existência de vieses associados a aspectos centrais na condução desses estudos (HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020; SHEA et al., 2017).

Dessa forma, para mensuração do risco de viés e avaliação quanto a qualidade e rigor metodológico foi considerado o instrumento da Cochrane-ROB-1 para ensaios clínicos randomizados (BRASIL, 2017; HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020; SCHÜNEMANN et al., 2016; SHEA et al., 2017; WHITING et al., 2016) (Anexo 3 – ROBIS-1), e empregado Newcastle-Ottawa para a avaliação da validade de estudos observacionais de coorte (Anexo 4 - Escala de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa: Estudos de Coorte (HARTLING et al., 2012; SHEA et al., 2017).

Os dados referentes à avaliação do risco de viés de publicação entre os estudos encontram-se sumarizados na forma de gráficos de *Risk of Bias Graph and Risk of Bias Summary*, e do quadro Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa, na sessão de resultados.

#### **4.7 Avaliação da qualidade da evidência**

A qualidade da evidência dos estudos recuperados após a seleção foi avaliada pela metodologia GRADE (*The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation approach*), em que foram consideradas as diferentes características metodológicas e os resultados encontrados a partir do escrutínio das evidências para avaliação da qualidade dos estudos (AKL et al., 2017; ANTTILA et al.,

2016; BRASIL, 2014b; CARRASCO-LABRA et al., 2016; GUYATT et al., 2013, 2011; SANTESSO et al., 2020; SCHÜNEMANN et al., 2016; WELCH et al., 2017a).

#### **4.8 Aspectos éticos**

Por este não se tratar de estudo envolvendo seres humanos, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa (COEP), nem de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme reza a Resolução do Conselho Nacional de Saúde – CNS 466/12 (BRASIL, 2012a).

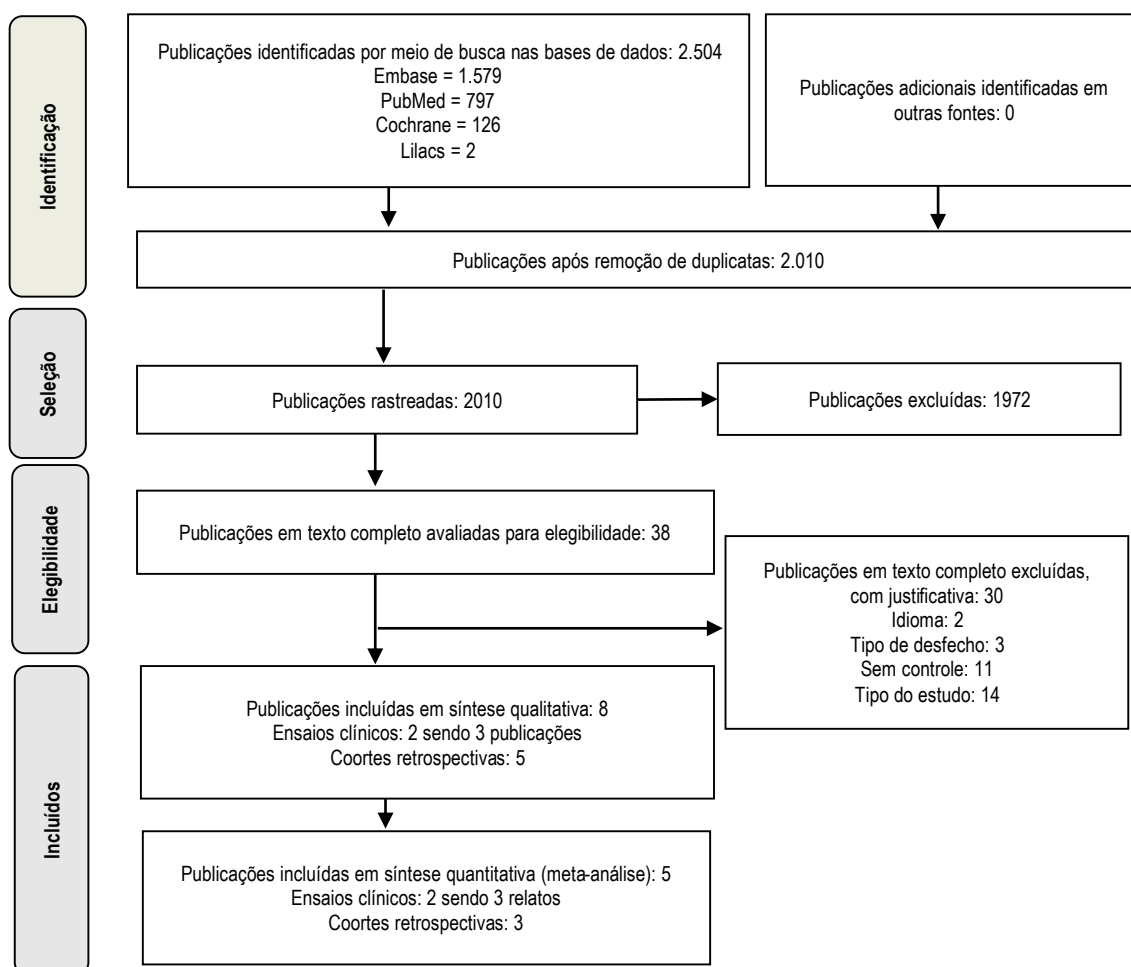
As informações utilizadas para esse estudo foram extraídas de estudos encontrados pelas bases de dados eletrônicas de domínio público e todos os estudos incluídos na análise possuem aprovação dos seus referidos comitês de ética das respectivas instituições de pesquisa. A resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 510 de 07 de abril de 2016 determina que não são necessários registros ou avaliações pelo sistema Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) / Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) de estudos que utilizam informações de domínio público ou pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica e que não identificam os participantes da mesma. Dessa forma, o presente estudo não necessita de aprovação por parte do Sistema CEP-CONEP. Informa-se ainda que não houve financiamento de qualquer tipo para a realização dessa pesquisa (BRASIL, 2016b).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Inclusão dos estudos

A estratégia de busca pré-definida identificou 2.504 potenciais publicações elegíveis nas principais bases de dados eletrônicas em saúde: Embase (n=1579), PubMed (via Medline) (n=797), Cochrane (n=126), Lilacs (n=2). Após a remoção dos estudos em duplicata (n=494), foram aplicados para os títulos e resumos da busca resultante (n=2.010) os critérios de elegibilidade estabelecidos no PICO, restando 38 artigos considerados relevantes para a leitura na íntegra. Foi realizada a revisão das referências dos estudos lidos na íntegra e busca manual na literatura cinzenta, contudo, não foram encontrados estudos considerados elegíveis (Figura 23).

**Figura 23 - Fluxograma PRISMA com os resultados da busca da revisão sistemática e seleção dos estudos elegíveis**



Fonte: Elaborado pela autora.

## 5.2 Descrição dos estudos incluídos

Para a análise qualitativa foram incluídos nesta revisão sistemática sete estudos (oito publicações), sendo dois ECR e cinco estudos observacionais do tipo coorte. Das oito publicações incluídas na síntese qualitativa, dois estudos sem informações quantitativas dos desfechos foram excluídos da meta-análise. Ao final, cinco estudos (seis publicações) foram incluídos na meta-análise (Tabela 10).

**Tabela 10 - Estudos selecionados**

Desfechos	Sobrevida Livre de Progressão	Sobrevida Global	Meta-Análise
<b>ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS</b>			
Solomon et al., 2014	X	X	X
Solomon et al., 2018	X	X	X
Wu et al., 2018	X	X	X
<b>ESTUDOS OBSERVACIONAIS COORTE</b>			
Chen et al., 2017	X	NA	X
Cui et al., 2016	X	NA	X
Jin et al., 2018	X	X	X
Tsimafeyeu et al., 2019	NA	X	NI
Zhou et al., 2018	X	NA	NI

NA: não apresentaram resultados; NI: não incluídos

**Fonte:** Elaborado pela autora.

Informações referentes a eles serão apresentadas nos subitens a seguir; as principais características com a descrição da população, assim como resumo da amostra, encontram-se sumarizadas na Tabela 11. Uma vez que todos os estudos incluídos envolveram pacientes dentro das características determinadas, toda a população foi elegível para esse estudo.

Na Fase II da seleção, dos 38 artigos lidos na íntegra, 30 foram excluídos por não atenderem aos seguintes critérios de elegibilidade: idioma (n=2), estando um em idioma tcheco e um em chinês; desfechos diferentes dos determinados pelo PICO (n=3); ausência de braço comparador conforme estabelecido pelo PICO (n=11); e desenho do estudo fora do estipulado para a realização dessa revisão sistemática e meta-análise (n=14) (**Apêndice C**).

**Tabela 11 - Características da população amostral dos estudos incluídos na revisão sistemática**

Nome do estudo	Chen et al., 2017	Cui et al., 2016	Jin et al., 2018	Tsimafeyeu et al., 2019	Zhou et al., 2018	Solomon et al., 2014	Wu et al., 2018					
Tipo de estudo	Coorte	Coorte	Coorte	Coorte	Coorte	ECR	ECR					
Resumo da amostra	ALK+ <sup>a</sup> N=97 CR: 52 – QT: 36 n (%)	CR N=30 n (%)	QT N=50 n (%)	ALK+ <sup>a</sup> N=83 CR: 33 - QT:50 n (%)	CR N=96 n (%)	QT N=53 n (%)	CR N=32 n (%)	QT N=41 n (%)	CR N=172 n (%)	QT N=171 n (%)	CR N=104 n (%)	QT N=103 n (%)
Idade em anos												
Mediana	-	58	52	50	-	-	53,3	49,6	52	54	48	50
Intervalo	-	37-83	26-72	23-79	-	-	30-73	23-71	22-76	19-78	24-67	23-69
Gênero												
Masculino	52 (53,1)	15 (50)	23 (46)	36 (43,4)	40 (42)	21 (40)	19 (59,4)	17 (41,46)	68 (40)	63 (37)	50 (48,1)	43 (41,7)
Feminino	45 (45,9)	15 (50)	27 (54)	47 (56,6)	56 (58)	32 (60)	13 (40,6)	24 (58,54)	104 (60)	108 (63)	54 (51,9)	60 (58,3)
ECOG, OS												
0 ou 1	-	29 (97)	48 (96)	-	-	-	30 (93,8)	39 (95,12)	161 (94)	163 (95)	100 (96,2)	99 (96,1)
2	-	1 (3)	2 (4)	-	-	-	2 (6,2)	2 (4,88)	10 (6)	8 (5)	4 (3,8)	4 (3,9)
Consumo de cigarro												
Nunca fumou	69 (70,4)	23 (77)	36 (72)	51 (64,4)	76 (79)	36 (64)	19 (59,4)	30 (73,17)	106 (62)	112 (65)	78 (75)	72 (69,9)
Ex-fumantes	-	-	-	c	9 (10)	8 (15)	c	c	56 (33)	54 (32)	19 (18,3)	22 (21,4)
Fumante	28(28,6)	7 (23) <sup>2</sup>	14 (28) <sup>2</sup>	32 (38,6) <sup>c</sup>	7 (7) <sup>b</sup>	11 (21)	13 (40,6) <sup>c</sup>	11 (26,83) <sup>c</sup>	10 (6)	5 (3)	7 (6,7)	9 (8,7)
Estádio clínico												
IIIB	33 (34,7)	1 (3)	5 (10)	7 (8,4)	12 (12,5)	2 (4)	6 (18,8)	8 (19,51)	4 (2)	3 (2)	13 (12,5)	7 (6,8)
IV	64 (65,3)	29 (97)	45 (90)	76 (91,6)	84 (87,5)	54 (96)	26 (81,2)	33 (80,49)	168 (98)	168 (98)	91 (87,5)	96 (93,2)
Histologia												
Adenocarcinoma	89 (90,8)	-	-	77 (92,8)	91 (95)	51 (96)	-	-	161 (94)	161 (94)	100 (96,2)	101 (98,1)
Não adenocarcinoma <sup>1</sup>	8 (8,2)	-	-	6 (7,2)	5 (5)	2 (4)	-	-	11 (6)	10 (6)	4 (3,8)	2 (1,9)
Teste de detecção - ALK	FISH Vysis Alk - Kit	IHQ – Clone D5F3	IHQ – Clone D5F3	FISH / IHQ/ PCR Não especifica clone ou kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit
Tempo de estudo (mediana)	27,3 meses	25 meses	23,6 meses (1,2-66,9 meses)	15 meses	30,2 meses	46 meses	25 meses					

CR: Crizotinibe; QT: Quimioterapia 1: Histologia não adenocarcinoma envolvem as demais histologias encontradas em CPCNP tais como: carcinoma de células escamosas, carcinoma de grandes células, e histologias mistas e/ou raras. 2: O estudo CUI, 2016; subdivide a classificação de fumantes pelo número de pacotes de cigarros fumados ao ano sendo: ≤10 pacotes-ano e > 10 pacotes-ano, para a tabela as duas classificações foram agrupadas em fumantes. Mas para deixar registrado que os valores são: Crizotinibe (≤10 pacotes-ano: 1 (3) e > 10 pacotes-ano: 6 (20)) e Quimioterapia (≤10 pacotes-ano: 5 (10) e > 10 pacotes-ano: 9 (18)). a: não subdivide a população amostral por braço experimental e braço comparador; b: não se conhece o perfil de consumo de tabaco de 4 pacientes (4%) desse grupo; c: no estudo Zhou, 2018 e Jin, 2018 os pacientes que eram fumantes ou ex-fumantes foram agregados no mesmo grupo; d: no estudo Zhou, 2018 os pacientes com status performance 0 e 1 foram agrupados no mesmo grupo.

Fonte: Elaborado pela autora.

### 5.2.1 Estudos Clínicos Randomizados

A busca pela evidência clínica resultou em dois ECR (três relatos). Ambos os ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, internacionais, não mascarados (*open label*), que avaliaram o medicamento crizotinibe em primeira linha de tratamento para CPCNP ALK+ no braço experimental, tiveram no braço controle esquema duplo de quimioterapia, sendo associação entre um agente de platina e pemetrexede (SOLOMON et al., 2014, 2018; WU et al., 2018). Ambos os estudos são descritos qualitativamente e meta-analisados.

#### **SOLOMON et al. (2014) e SOLOMON et al. (2018)**

Foram recuperados dois relatos do mesmo ECR registrado no *Clinical Trials* com o número: 01154140, intitulado de PROFILE 1014. O objetivo desse ensaio foi determinar a sobrevida livre de progressão (desfecho primário), e teve como desfecho secundário identificar a taxa de resposta objetiva, sobrevida global, segurança e resultados relatados pelo paciente. Uma das publicações (SOLOMON et al., 2014) apresentou os dados iniciais de SLP da primeira análise interina, que estava programada para ocorrer após o número pré-estabelecido de 229 eventos de progressão, o que daria o poder de 85% de previsão para detectar uma melhora de 50% ou mais neste desfecho; quando comparado o braço experimental ao braço controle (aumentando o resultado de seis meses para nove meses), o alfa alocado foi unilateral com valor de 0,025.

O segundo relato publicado por Solomon e colaboradores (2018) trouxe atualização dos dados com um seguimento maior dos indivíduos, permitindo o estabelecimento do ganho de sobrevida global após cinco anos. Houve um amadurecimento da curva de SG, já que essa não era robusta o suficiente no momento em que foi feita a primeira análise interina em 2014, quando apenas 26% de mortes haviam sido reportadas e a mediana de seguimento era de 17 meses (SOLOMON et al., 2018).

Foram randomizados 343 pacientes com CPCNP EML4-ALK+ caracterizando assim a população com intenção de tratar. Como critério de seleção, os pacientes deveriam ter mais de 18 anos de idade, não terem tido tratamentos prévios para doença avançada e serem testados positivos para ALK.

A randomização foi feita 1:1 entre os braços, respeitando os critérios de performance status segundo o critério ECOG, raça (asiático e não asiático) e presença e ausência de metástases cerebrais.

A maioria dos pacientes foi mulheres, a mediana de idade entre os dois gêneros foi de 54 anos, sendo que mais de 60% dos pacientes nunca havia fumado e 94% do total possuíam adenocarcinoma de pulmão. O status performance em geral foi bom, sendo em torno de 94% classificado como 0 e 1, e 98% dos estádios, no momento do início do estudo, apresentavam-se como metastático.

O grupo experimental (dos 172 randomizados para o grupo, um paciente não recebeu o tratamento, n = 171) recebeu a medicação crizotinibe 250 mg duas vezes ao dia em regime contínuo/ diário de tratamento.

O grupo controle, que fez uso da combinação de quimioterapia (171 randomizados, 02 não receberam o tratamento, n = 169), foi tratado com pemetrexede 500 mg/m<sup>2</sup> associado a composto de platina conforme abaixo, em ciclo de três semanas, sendo o máximo permitido de seis ciclos (cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> (n = 91), carboplatina AUC 5 ou 6 mg/ml/min (n = 78)). A escolha do tipo de agente platinante ficava a critério do pesquisador.

O tratamento deveria ser continuado até registro de progressão da doença, desenvolvimento de efeito adverso intolerável, saída do paciente do estudo ou morte. Entretanto, 74 dos 89 pacientes do grupo crizotinibe que tiveram progressão de doença registrada continuaram o tratamento após progressão, a critério do investigador, por uma média de três (variação 0,7 - 22,6) meses.

A mediana de duração do tratamento para o grupo experimental foi de 10,9 meses (variação 0,4 - 34,3), com mediana de 16 ciclos (variação 1 - 50) iniciados e a com mediana de seguimento de 17,4 meses, tendo uma mediana de tempo para resposta de 1,4 meses (intervalo de: 0,6-9,5). E para o grupo controle, a mediana de duração de tratamento foi de 4,1 meses (variação 0,7 - 6,2), mediana de 6 ciclos (variação 1 - 6) iniciados e com mediana do seguimento

de 16,7 meses. A mediana de tempo para resposta foi de 2,8 meses (intervalo: 1,2 – 8,5).

Limitações: ensaio clínico aberto, não incluiu igualmente número amostral de pacientes com performance status (ECOG) 2 ou com doença localmente avançada. O estudo permitiu *crossover* entre os braços de tratamento, e foi financiado pela Pfizer Farmacêutica, fabricante do medicamento crizotinibe.

### **WU et al. (2018)**

O segundo ensaio recuperado foi o ECR conduzido por WU e colaboradores (2018), nomeado por PROFILE 1029 (registrado no *Clinical Trials* com o número: NCT01639001), que segue o mesmo desenho do ensaio pivotal (PROFILE 1014), mas sendo este desenhado para incluir apenas indivíduos asiáticos e seu objetivo principal foi determinar o efeito do tratamento de primeira linha com crizotinibe no desfecho de sobrevida livre de progressão. Esse estudo também tinha por finalidade determinar se os resultados observados em um subgrupo de pacientes do leste asiático do estudo anterior PROFILE 1014 seria confirmado (WU et al., 2018).

Nesse ensaio havia limitação de idade, permitindo apenas a inclusão de pacientes entre 18 e 70 anos de idade, sendo que os demais critérios de elegibilidade do estudo permaneceram os mesmos do estudo pivotal. Dessa forma, a média geral foi de 49 anos, havendo equilíbrio entre os braços para os dois gêneros.

Os pacientes foram randomizados 1:1 entre braço experimental e braço controle; porém, dois pacientes foram randomizados para o braço de quimioterapia e não foram tratados, entretanto, ambos continuaram sendo computados para os cálculos estatísticos, já que esses foram desenhados para serem feitos para população com intenção de tratar (*Intention To Treat* – ITT).

O estudo foi desenvolvido para detectar uma melhoria na mediana de SLP de 6,4 a 10 meses com uma capacidade de 80% e um nível de significância unilateral de 0,025, e para isso seriam então necessários 181 pacientes (160 eventos de SLP). Para mitigar possíveis discordâncias entre os pesquisadores e



os avaliadores centrais, foi planejado que deveria haver 200 pacientes identificados com progressão para a realização dos cálculos.

Assim como no estudo de Solomon e colaboradores (2014), houve uma proporção maior de pacientes com status performance entre 0 e 1 (96%), não fumantes (70%), com histologia adenocarcinoma (96%), e estágio metastático (88%) (SOLOMON et al., 2014).

A mediana de tempo para resposta foi de 6,3 semanas (variação de 5,1 a 24,9) e 12,1 semanas (intervalo 5,7-36,1) com crizotinibe e quimioterapia, respectivamente. E a duração da resposta foi 10,2 meses (IC 95%: 8,2–13,8) com crizotinibe e 4,2 meses (IC 95%: 3,8-4,6) com quimioterapia. A taxa de controle da doença na semana 12 foi de 82,7% (IC 95%: 74,0-89,4%) com crizotinibe e 73,8% (IC 95%: 64,2-82,0%) com quimioterapia.

As medianas de duração do tratamento foram de 15,6 meses (intervalo de 1,1-28,7) e 4,2 meses (intervalo de 0,7-5,6) para pacientes tratados com crizotinibe e quimioterapia, respectivamente, com um máximo de seis ciclos permitidos para o braço controle com quimioterapia.

Os pacientes tratados com crizotinibe apresentaram um atraso no Tempo para Deterioração (TD) com diminuição dos sintomas de dor no peito, tosse ou dispneia (HR 0,432, IC 95%: 0,307-0,610,  $p < 0,001$ ). O TD mediano foi de 2,8 meses (IC 95%: 1,4-6,9) para pacientes tratados com crizotinibe *versus* 0,3 meses (95% IC: 0,3-0,5) para pacientes tratados com quimioterapia.

Limitações: ensaio clínico aberto, não incluiu igualmente número amostral de pacientes com performance status (ECOG) 2 ou com doença localmente avançada. O estudo permitiu *crossover* entre os braços de tratamento, e foi financiado pela Pfizer Farmacêutica, fabricante do medicamento crizotinibe.

### **5.2.2 Estudos observacionais do tipo coorte**

Cinco estudos observacionais do tipo coorte foram selecionados por meio da revisão sistemática para a análise qualitativa. As características demográficas nas cinco coortes incluídas foram coincidentes entre si (vide Tabela 11) e, mais especificamente, a mutação na forma de fusão de ALK ocorreu em pacientes

relativamente jovens com idade inferior a 58 anos, sendo que aproximadamente 60% dos pacientes não tinham histórico de tabagismo, e nos estudos que descreveram a histologia dos tumores (CHEN et al., 2017; JIN et al., 2018; TSIMAFEYEU et al., 2019) mais de 90% dos pacientes foram diagnosticados com adenocarcinoma. Da mesma maneira que os pacientes randomizados nos estudos clínicos, em torno de 94% dos indivíduos da população amostral dos estudos de coorte apresentavam status performance 0 ou 1, demonstrando que os pacientes não possuíam grande comprometimento de saúde ao diagnóstico.

Os estudos analisaram o medicamento crizotinibe apenas em primeira linha de tratamento do CPCNP (CUI et al., 2016; JIN et al., 2018; ZHOU et al., 2018), ou em primeira e segunda linha de tratamento (CHEN et al., 2017; TSIMAFEYEU et al., 2019), tendo suas análises estatísticas feitas em separado, o que possibilitou a inclusão na presente revisão sistemática.

#### **5.2.2.1 Estudos não meta-analisados**

##### **TSIMAFEYEU et al. (2019)**

Um estudo observacional conduzido em 23 centros oncológicos da Rússia foi relatado por Tsimafeyeu e colaboradores em 2019. Nesse estudo foram utilizados dados retrospectivos para a seleção de pacientes e o acompanhamento foi feito sob uma perspectiva de seguimento futuro, com um projeto de coorte baseado na revisão de registros médicos e/ou recrutamento prospectivo de pacientes com CPCNP metastático ALK+ que receberam crizotinibe (grupo intervenção) ou quimioterapia (grupo controle) e que não tivessem participado anteriormente de ensaios clínicos (TSIMAFEYEU et al., 2019).

Os pacientes CPNPC ALK+ foram randomizados entre janeiro do ano de 2016 e janeiro do ano de 2017, sendo que todos os pacientes do braço do crizotinibe receberam 250 mg por via oral, duas vezes ao dia. A quimioterapia incluiu esquemas de combinação com cisplatina ou carboplatina mais paclitaxel, pemetrexede, etoposido ou gencitabina (TSIMAFEYEU et al., 2019).

Foram selecionados 1.817 pacientes com CPCNP metastático e negativo para EGFR. No total, 149 pacientes com ALK+ (8,2%) foram incluídos no estudo para análise. Segundo os autores essa alta taxa de positividade é consistente com outros resultados encontrados no mesmo país (TSIMAFEYEU et al., 2019).

Noventa e seis pacientes (64%) receberam crizotinibe conforme protocolo de tratamento preconizado pela instituição e cinquenta e três pacientes (36%) receberam quimioterapia e serviram como braço controle do estudo (TSIMAFEYEU et al., 2019).

Diferentemente dos ensaios clínicos randomizados, que não permitiam nenhum tipo de tratamento prévio, 31% dos pacientes receberam tratamento adjuvante prévio ou radiação (11%), sendo a quimioterapia a modalidade mais comum de tratamento direcionado ao câncer, usado antes do início do crizotinibe (TSIMAFEYEU et al., 2019).

Nesse estudo, sessenta e oito pacientes (71%) foram tratados com crizotinibe como opção terapêutica de primeira linha e 28 pacientes (29%) receberam essa medicação como farmacoterapia de segunda linha. No grupo controle, todos os pacientes receberam quimioterapia como tratamento de primeira linha (TSIMAFEYEU et al., 2019).

Dentro do tipo histológico da população, o adenocarcinoma foi o perfil mais encontrado (95%), e os métodos de detecção de status de ALK foram diversos – para o braço do crizotinibe: FISH (36%), IHQ (26%), PCR (16%), sendo o restante desconhecido (22%); e para o braço controle FISH e IHQ foi relatada a mesma proporção, variando apenas para PCR (24%) e para os métodos desconhecidos (4%) (TSIMAFEYEU et al., 2019).

A progressão da doença após resposta clínica inicial foi o motivo mais comum (71% dos pacientes) para a descontinuação do crizotinibe. Toxicidade relacionada ao tratamento ou efeitos adversos foram citados como o motivo da descontinuação final do crizotinibe em 3% dos pacientes. A mediana de acompanhamento foi de 15,0 meses (variação de 11 a 24 meses), sendo que na última avaliação do acompanhamento, 79 dos 149 pacientes incluídos na análise

morreram, enquanto 70 pacientes continuavam vivos (TSIMAFEYEU et al., 2019).

Limitações: os autores não descrevem detalhes como posologia, intervalo e número de ciclos dos esquemas terapêuticos utilizados como braço controle.

### **ZHOU et al. (2018)**

Zhou e colaboradores (2018) desenvolveram um estudo observacional retrospectivo em um único centro (Hospital da Universidade de Zhejiang), com pacientes chineses com CPCNP ALK+, no intuito de comparar a eficácia do crizotinibe com esquemas de quimioterapia em primeira linha de tratamento e então avaliarem o impacto da terapia (pemetrexede ou não pemetrexede) na sobrevida livre de progressão. O tempo de seguimento do estudo foi de 30,2 meses (intervalo 12-57 meses), permitindo assim a correta determinação e seguimento do desfecho planejado (ZHOU et al., 2018).

Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a primeira linha de tratamento, sendo que o histórico de tratamento foi obtido do registro de prontuário clínico: grupo crizotinibe de primeira linha (n = 32); tratamento de primeira linha com pemetrexede em combinação com platina (n = 28); e quimioterapia de primeira linha à base de platina e não envolvia no esquema de tratamento com a medicação pemetrexede (n = 13) (ZHOU et al., 2018).

Entre os 73 pacientes, 68 receberam terapia com crizotinibe em qualquer linha de tratamento. Para o cálculo de SLP, três pacientes foram excluídos por não apresentarem dados possíveis de serem avaliados; os outros 65 incluíram: 31 pacientes do grupo crizotinibe, 22 pacientes do grupo platina com pemetrexede e 12 pacientes do grupo platina sem pemetrexede (ZHOU et al., 2018).

Limitação: os autores não descrevem detalhadamente quais foram os esquemas utilizados, e nem quais os agentes de platina envolvidos, e já é sabido que há uma ligeira diferença de melhor eficácia entre cisplatina e carboplatina em favor do primeiro. Pelos dados publicados no trabalho não é possível atestar que existam informações faltantes dos pacientes, ou que o acompanhamento foi

adequado e completo; o trabalho demonstra ausência de grupo controle balanceado e grande variabilidade das características dos participantes, além de diferentes práticas clínicas e terapias. Ademais, não foi estabelecido qual o protocolo que foi seguido (número de doses e ciclos) e os autores não esclarecem se houve ajuste de dose por qualquer motivo. Além disso, os autores não relatam o número de pacientes avaliados (sob risco) em cada um dos períodos, não permitindo, portanto, extrair os valores e realizar o cálculo de HR para o desfecho de sobrevida global (ZHOU et al., 2018).

### **5.2.2.2 Estudos meta-analisados**

#### **CHEN et al. (2017)**

O trabalho publicado em 2017, por Chen e colaboradores, consistiu de um estudo observacional do tipo coorte, em centro único, designado pelos autores como estudo de mundo real, tendo por principal objetivo a determinação das características clínicas e patológicas dos pacientes com CPCNP ALK+, quando comparado aos pacientes que não apresentassem essa alteração genética. Fizeram a identificação da sobrevida livre de progressão desses indivíduos buscando retrospectivamente informações referentes a eles entre o período de 6 de janeiro do ano de 2010 e 26 de abril do ano de 2016 e para os ALK negativos (braço controle do estudo), o intervalo de busca das informações ocorreu entre 10 de janeiro do ano de 2012 a 25 de abril do ano de 2014 (CHEN et al., 2017).

Todos os pacientes que possuíam os seguintes critérios foram incluídos: CPCNP com comprovação histológica pelo departamento de patologia; pacientes adultos com idade acima de 18 anos; pacientes capazes de fornecerem consentimento informado; e amostras de tecidos tumorais disponíveis e em quantidade suficiente (biópsia ou espécime cirúrgico) para análise genômica (CHEN et al., 2017).

Depois de selecionados por critérios inclusivos pré-estabelecidos, 97 pacientes com CPCNP com estágio avançado e ALK+ foram incluídos. Para o grupo de controle, foram rastreados 1.377 pacientes, dos quais 194 testaram para ALK e EGFR negativo, sendo então selecionados como braço controle (CHEN et al., 2017).

O perfil encontrado pelos pesquisados foi o de que os pacientes com rearranjo EML4-ALK eram significativamente mais jovens ao diagnóstico que os pacientes duplamente negativos (EGFR e ALK negativos), com idades medianas de 45 e 54,5 anos, respectivamente;  $p < 0,001$ . Os indivíduos que nunca fumaram eram mais propensos a apresentar o rearranjo (EML4-ALK) do que fumantes (67,3% vs. 51,0%;  $p = 0,005$ ), e não havia diferença de incidência entre os sexos (45,9% vs. 37,6%;  $p = 0,151$ ). A histologia mais predominante foi a de adenocarcinoma. E pacientes com doença recidivada apresentaram maior proporção de perfil ALK+ (33,7% vs. 11,3%;  $p < 0,001$ ) (CHEN et al., 2017).

Outras constatações feitas pelos autores se referem aos sítios metastáticos, onde relatam que metástases cerebrais isoladas ocorreram mais frequentemente no início da doença em pacientes ALK+ (11,3% vs. 4,6%;  $p = 0,033$ ), assim como as metástases cerebrais múltiplas tenderam a ocorrer nessa mesma população durante o tratamento (24,7% vs. 8,2%;  $p < 0,001$ ) (CHEN et al., 2017).

Indivíduos com CPCNP ALK+ tiveram mais múltiplos sítios metastáticos ósseos do que os pacientes duplamente negativos através de análise estratificada (17,5% vs. 9,8%;  $p = 0,026$ ). Além disso, pacientes com rearranjo ALK desenvolveram menos metástase hepática (5,2% vs. 13,4%;  $p = 0,032$ ) (CHEN et al., 2017).

Chen e colaboradores, assim como discutido no estudo conduzido em 2018 por Zhou e colaboradores, apresentam dados que os pacientes com metástases cerebrais, ao diagnóstico, que fizeram uso de crizotinibe, obtiveram maior sobrevida livre de progressão do que aqueles que se trataram com quimioterapia; demonstrando que esse não seria um critério de exclusão de pacientes aptos à farmacoterapia (CHEN et al., 2017).

Limitação: os autores desse estudo não citam os esquemas utilizados pelos pacientes. Por se tratar de um ensaio realizado em apenas um centro não seria adequado caracterizá-lo como estudo de mundo real, já que seus achados podem não representar a realidade da população, mas apenas uma fração limitada dela. Devido à limitação do tamanho amostral, a análise de

sobrevivência em alguns subgrupos falhou em mostrar diferença significativa (CHEN et al., 2017).

### **CUI et al. (2016)**

CUI e colaboradores (2016) realizaram um estudo observacional do tipo coorte, com desenho retrospectivo, que recrutou durante 36 meses (junho/2013 a dezembro/2014) um total de 80 pacientes ALK+, divididos entre braços de tratamento intervenção (crizotinibe) e controle (quimioterapia) (CUI et al., 2016).

Esse estudo foi conduzido exclusivamente com população chinesa, e em um centro único (Hospital de tórax de Xangai, Universidade Xangai Jiao Tong), com o objetivo de comparar a sobrevida livre de progressão em pacientes que receberam como terapia em primeira linha de tratamento, o medicamento crizotinibe versus quimioterapia convencional. Como objetivo secundário almejou-se determinar se há alguma diferença no benefício em se usar o crizotinibe em primeira e/ou em segunda linha (CUI et al., 2016).

Os pacientes tendiam a ser jovens (idade média de 54 anos, variação de 26-83 anos) e não tabagistas (nunca fumaram) ou fumantes leves ( $\leq 10$  maços-ano). Dezesete pacientes (21,3%) tinham um histórico de cirurgia radical antes do tratamento com crizotinibe ou quimioterapia. Os pacientes que receberam crizotinibe e quimioterapia padrão como primeira linha de tratamento foram 30 (37,5%) e 50 (62,5%), respectivamente. Nos pacientes que receberam crizotinibe como primeira linha de tratamento, 16 (53,3%) foram avaliados como tendo progressão de doença de acordo com RECIST, e desses 16, oito pacientes (50,0%) interromperam o tratamento com crizotinibe (CUI et al., 2016).

Nos pacientes que receberam quimioterapia como primeira linha de tratamento, todos foram avaliados como tendo progressão de doença no estudo. Vinte e seis dos 50 pacientes (52,0%) foram tratado com crizotinibe como opção de regime de tratamento após progressão (desses, quatro morreram após a ocorrência de nova progressão na segunda linha terapia com crizotinibe). Enquanto 16 (32,0%) receberam outros regimes de quimioterapia como segunda linha tratamento. Um paciente (2,0%) morreu durante a primeira linha com quimioterapia por razões associadas à progressão da doença, três (6,0%)

morreram após progressão de doença ocorrer na primeira linha tratamento, e quatro (8,0%) perderam o seguimento (CUI et al., 2016).

Os pacientes deveriam ser histologicamente diagnosticados como adenocarcinoma de pulmão e estádios IIIB e IV (CUI et al., 2016).

Para os pacientes que receberam crizotinibe na dose de 250 mg via oral, duas vezes ao dia, em ciclos de 28 dias, o braço comparador foi quimioterapia endovenosa baseada em combinação de platina (cisplatina 75mg/m<sup>2</sup> ou carboplatina AUC 5-6mg/ml/min) com: pemetrexede 500mg/m<sup>2</sup>, docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> ou gencitabina 1250mg/m<sup>2</sup> (D1 e D8) – ciclos no intervalo de 21/21 dias (CUI et al., 2016).

Limitação: o estudo excluiu qualquer histologia de CPCNP que não fosse adenocarcinoma; por exemplo, histologias mistas que, mesmo tendo pouca incidência de ALK+, ainda podem ser encontrados nessa população. Não foram recrutados pacientes com performance status ECOG igual a 2. O esquema posológico do crizotinibe estabelecido nesse estudo (250mg duas vezes ao dia em ciclos de 28 dias) difere tanto dos outros ensaios observacionais, quanto dos estudos clínicos, e também da indicação em bula, que recomenda uso contínuo da medicação, ou seja, sem interrupção. Outro critério também divergente é o fato de que o tratamento seria interrompido em caso de progressão de doença, sendo que nos ECR o paciente poderia continuar recebendo a medicação por decisão do médico desde que houvesse benefício clínico (CUI et al., 2016).

### **JIN et al. (2018)**

Jin e colaboradores (2018) conduziram uma coorte retrospectiva que selecionou um total de 83 pacientes com CPNPC ALK+ localmente avançado ou metastático, que foram tratados durante o período de julho do ano de 2010 a abril do ano de 2017 em um único centro (Hospital do Câncer de Zhejiang – China) (JIN et al., 2018).

Esse estudo é o único entre os selecionados para essa revisão sistemática que descreve em sua metodologia os critérios de exclusão, sendo eles: pacientes com outros tipos de malignidade (que não CPCNP); pacientes



que não seguiram o tratamento após o diagnóstico e pacientes que perderam o acompanhamento (JIN et al., 2018).

Os dados dos pacientes foram coletados retrospectivamente em prontuário médico e incluíram as seguintes variáveis: sexo, idade, subtipo histológico, estágio (TNM - 8ª edição), história de tabagismo, locais metastáticos, regimes terapêuticos, eficácia do tratamento, data de progressão, local de progressão e data de morte (JIN et al., 2018).

Os pacientes no braço controle utilizaram quimioterapia endovenosa baseada em combinação de agentes antineoplásicos como primeira linha de tratamento, sendo que os três esquemas possíveis foram: pemetrexede 500mg/m<sup>2</sup> + CDDP 25mg/m<sup>2</sup> D1-D3; pemetrexede 500mg/m<sup>2</sup> + carboplatina AUC 5mg/ml/min D1 (n=27); docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> D1 + uma platina (CDDP ou cisplatina, não especifica a posologia e intervalo desse medicamento) (n=11); gencitabina 1000mg/m<sup>2</sup> D1 e D8 (n=12), sendo todos os regimes administrados a cada 21 dias, tendo o mínimo de quatro e máximo de seis ciclos de tratamento (JIN et al., 2018).

As características da população amostral como já visto, encontram-se sumarizada na Tabela 11, e entre os pacientes selecionados descreve-se ainda que 34,9% apresentavam metástase intrapulmonar, 10,8% apresentavam metástase intracraniana, 20,5% apresentavam metástase hepática, 34,9% apresentavam metástase óssea e 32,5% apresentavam derrame pleural; sendo que alguns possuíam mais de um local de metástase, ou metástase e derrame pleural (JIN et al., 2018).

A progressão da lesão intracraniana presente ao diagnóstico ou o desenvolvimento de novas lesões foram relatados em 50% dos pacientes do grupo crizotinibe (n = 10), quando em comparação com o grupo quimioterapia (n = 4; 8,5%; p < 0,001). A progressão da lesão intrapulmonar foi relatada em um número significativamente maior de pacientes do grupo quimioterapia (n = 17; 36,2%) em comparação com o grupo crizotinibe (n = 2; 10,0%; p < 0,05). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos crizotinibe (n = 4; 20%) e quimioterapia (n = 13; 27,7%; p = 0,760) para o desfecho de progressão

da lesão pleural. O tempo médio de acompanhamento foi de 23,6 meses (intervalo de 1,2 a 66,9 meses), e até a última avaliação de acompanhamento, 67 pacientes haviam tido progressão da doença (JIN et al., 2018).

Limitação: não foi citado pelos autores qual esquema e protocolo de tratamento com o medicamento experimental crizotinibe foi seguido (JIN et al., 2018).

### **5.3 Descrição dos resultados por desfecho**

Os desfechos analisados nos estudos são aqueles determinados no PICO, além de outros que não foram estimados para essa análise, tais como taxa de resposta, tempo para resposta, tempo de duração de tratamento, duração de resposta e eventos adversos relacionados ao tratamento. Para o cálculo de todos os desfechos elencados, todos os estudos tiveram um tempo de seguimento adequado de no mínimo um ano. E de maneira uniforme padrões estabelecidos internacionalmente foram seguidos tais como: critério de avaliação de resposta tumoral determinados pelo *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST)* (EISENHAUER et al., 2009), e *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0)* para acompanhamento do perfil de toxicidade (NCI, 2020).

#### **5.3.1 Sobrevida Livre de Progressão**

Solomon e colaboradores relatam em sua primeira publicação em 2014 que o desfecho de eficácia da sobrevida livre de progressão alcançou uma mediana de 10,9 meses (IC 95% – 8,3 a 13,9 meses) entre os pacientes do grupo crizotinibe, em comparação com 7,0 meses (IC 95% – 6,8 a 8,2 meses) entre pacientes no grupo de quimioterapia (HR 0,45; IC 95% – 0,35 a 0,60;  $p < 0,001$ ). Foi destacado pelos autores que o HR da SLP favoreceu crizotinibe na maioria dos subgrupos, definido de acordo com fatores de estratificação e outras características básicas (Tabela 12) (SOLOMON et al., 2014).

O estudo PROFILE 1029 conseguiu atingir seu objetivo primário, confirmando os resultados encontrados no subgrupo de pacientes asiáticos do PROFILE 1014, mostrando que há ganho de sobrevida livre de progressão (WU et al., 2018).

O crizotinibe melhorou a SLP independentemente da idade, sexo, status performance, tipo histológico e tipo de quimioterapia à base de platina. Esse estudo demonstrou também uma maior taxa de resposta estatisticamente significativa (WU et al., 2018).

As estimativas de sobrevida livre de progressão foram realizadas com base na revisão radiológica feita por um centro independente na população com intenção de tratar. Houve 77 eventos de progressão da doença ou morte no braço de crizotinibe, e 89 eventos no grupo da quimioterapia. As taxas de SLP em 6 e 12 meses, respectivamente, foram 71,7% (IC 95%, 61,9–79,4%) e 45,2% (IC 95%, 35,2–54,6%) com crizotinibe *versus* 53,8% (IC 95%: 43,3–63,2%) e 10,2% (IC 95%, 4,9–17,8%) com quimioterapia. As medianas foram 11,1 meses (IC 95%, 8,3–12,6) e 6,8 meses (IC 95%, 5,7–7,0) para o braço experimental com crizotinibe e braço controle respectivamente e HR 0,402; IC 95%: 0,286-0,565;  $p < 0,001$  (Tabela 12).

Tabela 12 - Características e desfechos dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática

Ensaio clínico	Autor, ano	Fase	Braços de tratamento	Nº de pacientes	Desfechos				Financiamento
					Sobrevida Global		Sobrevida livre de progressão		
					Mediana em meses	HR	Mediana em meses	HR	
PROFILE 1014	Solomon et al., 2014; Solomon et al., 2018	III	Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia	172	NR (IC 95%: 45.8 meses a NR)	0,760 (IC 95%: 0,548 – 1,053) p=0,0978 <sup>1</sup>	10,9 meses (IC 95%: 8,3 - 13,9)	0,45 (IC 95%: 0,35 – 0,60) p <0,001	Pfizer Inc.
			Quimioterapia endovenosa de esquema de combinação de platina (Cisplatina 75mg/m <sup>2</sup> ou Carboplatina AUC 5-6mg/min/ml) com pemetrexede 500mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas por um mínimo de 6 ciclos	171	47.5 meses (IC 95%: 32.2 meses a NR)	0,346 (IC 95%: 0,081 – 0,718) <sup>2</sup>	7,0 meses (IC 95%: 6,8 - 8,2)		
PROFILE 1029	Wu et al., 2018	III	Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia	104	28,5 meses (IC 95%: 26,4 – NR)	0,897 (IC 95%: 0,556 – 1,445) p=0,33	11,1 meses (IC 95%: 8,3 – 12,6)	0,402 (IC 95%: 0,286 – 0,565) p <0,001	Pfizer Inc.
			Quimioterapia endovenosa de esquema de combinação de platina (Cisplatina 75mg/m <sup>2</sup> ou Carboplatina AUC 5-6mg/min/ml) com pemetrexede 500mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas por um mínimo de 6 ciclos	103	27,7 meses (IC 95%: 23,9 – NR)		6,8 meses (IC 95%: 5,7 – 7,0)		

Adendo: IC 95%; NR – *not reached*; NA; AUC = *Area under the curve*; Área sob a curva

HR = *Hazard ratio*; ou razão de risco

1: HR da sobrevida global sem ajuste de *crossover*; 2: HR de sobrevida global com o ajuste de *crossover*

Fonte: Elaborado pela autora

O estudo conduzido por ZHOU e colaboradores (2018) indicou superioridade do tratamento de primeira linha com crizotinibe *versus* quimioterapia padrão em pacientes com CPCNP ALK+, pois apresentaram uma SLP estatisticamente mais longa e maior taxa de resposta (ZHOU et al., 2018).

Pacientes que apresentavam metástases cerebrais antes do uso do crizotinibe demonstraram que a progressão no sistema nervoso central ocorreu mais facilmente do que em pacientes que não apresentavam inicialmente esse sítio metastático; no entanto, a existência dessas metástases não foi relacionada à menor SLP do crizotinibe no estudo.

Os resultados da mediana de sobrevida livre de progressão dos três grupos podem ser vistas na Tabela 13, não tendo sido relatado pelos autores o HR desse desfecho.

A eficácia da quimioterapia baseada em pemetrexede em pacientes com CPNPC com rearranjo de ALK foi confirmada no estudo, corroborando dados prévios citados pelos autores, pois tanto uma maior taxa de resposta, quanto uma SLP mais prolongada foram observadas. Contudo, o benefício do pemetrexede é ainda menor que o do crizotinibe, como visto nos estudos pivotais do medicamento e citado como demonstrado no próprio ensaio de Zhou e colaboradores (ZHOU et al., 2018).

Para o estudo de coorte de Chen e colaboradores (2017), a análise de sobrevida livre de progressão dos pacientes apresentou diferenças significativas entre o grupo que utilizou o medicamento crizotinibe (mediana 17,6 meses), e os que usaram quimioterapia (mediana de 4,8 meses). Sendo que o HR encontrado foi de 0,487; IC 95%: 0,255–0,932;  $p = 0,030$ . A mediana de tempo de acompanhamento para os dois grupos foi de 27,3 meses e 6,9 meses respectivamente. Depois de dividir o grupo de ALK+ entre pacientes que fizeram uso de crizotinibe na primeira e na segunda linha, os autores encontraram um benefício de SLP em primeira linha maior quando comparado à segunda linha (CHEN et al., 2017).

Tabela 13 - Principais características e desfechos dos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática

Autor, ano	Braços de tratamento	N° de pacientes	Desfechos				Financiamento
			Sobrevida Global		Sobrevida livre de progressão		
			Mediana em meses	HR	Mediana em meses	HR	
Chen et al., 2017	Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia/ contínuo	52			17,6 meses	0,487 (IC 95%: 0,255 – 0,932) P=0,030	NA
	Quimioterapia (não especifica qual quimioterapia foi usada)	36	NA	NA	4,8 meses		
Cui et al., 2016	Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia/ contínuo	30			13,3 meses (IC 95%: 6,5 - 20,0)	0,20 (IC 95%: 0,11 – 0,36) p <0,001	Content Ed Net, Shanghai Co. Ltd
	Quimioterapia endovenosa baseada em combinação de platina (cisplatina 75mg/m <sup>2</sup> ou carboplatina AUC 5-6mg/ml/min) com: pemetrexede 500mg/m <sup>2</sup> , docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> ou gencitabina 1250mg/m <sup>2</sup> (D1 e D8) – ciclos de 21/21 dias	50	NA	NA	5,4 meses (IC 95%: 4,4 - 6,5)		
Jin et al., 2018	Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia/ contínuo	33			18,5 meses (IC 95%: 12,4 - 24,6)	0,345 (IC 95%: 0,201 – 0,594) p < 0,001	Wu Jie Ping Medical Foundation
	Quimioterapia endovenosa baseada em combinação: Pemetrexede 500mg/m <sup>2</sup> + CDDP 25mg/m <sup>2</sup> D1-D3; Pemetrexede 500mg/m <sup>2</sup> + Carboplatina AUC 5mg/ml/min D1; Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> D1 + uma platina (CDDP ou cisplatina, não especifica a posologia e intervalo desse medicamento); Gencitabina 1000mg/m <sup>2</sup> D1 e D8 – todos os regimes são: 21/21 dias e de 4 a 6 ciclos	50	NA	0,279 (IC 95%: 0,107 – 0,727) p <0,05	4,9 meses (IC 95%: 2,8 - 7,1)		
Zhou et al., 2018	Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia/ contínuo	32			16,1 meses (IC 95%: 12,7 – 19,4)	NA	Fundação Nacional de Ciências Naturais da China, Fundo estadual de Bolsas de Estudo da China e Projeto de Saúde Comissão de Planejamento Familiar e Província da Província de Zhejiang, China
	Quimioterapia endovenosa baseada em combinação de platina com pemetrexede	28	NA	NA	6,0 meses (IC 95%: 3,6 – 8,4)		
	Quimioterapia endovenosa baseada em combinação de platina sem pemetrexede	12			2,9 meses (IC 95%: 1,6 – 4,1)		
Tsimafeyeu et al., 2019	Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia	96	31,0 meses (IC 95%: 28,5 - 33,5)				
	Quimioterapia endovenosa baseada em combinação de platina (cisplatina ou carboplatina) com: pemetrexede, paclitaxel, Etoposido ou gencitabina	53	15,0 meses (IC 95%: 9,0 – 21,0)	NA	NA	NA	NA

HR = Hazard ratio; ou razão de risco

Adendo: IC 95%: Intervalo de confiança 95%; NA: Não se Aplica; AUC = Area under the curve; Área sob a curva; CDDP: Cisplatina

Fonte: Elaborado pela autora.

Para os resultados do ensaio de CUI e colaboradores (2018), as medianas de SLP encontradas foram de 13,3 meses (IC 95%: 6,5-20,0) e de 4 meses (IC 95%: 4,4-6,5) para os braços experimental e comparador, respectivamente; tendo como HR de 0,20 (IC 95%: 0,11-0,36;  $p < 0,0015$ ) (Tabela 14). Ressalta-se ainda na análise feita pelos autores que, nas avaliações de subgrupos, houve um benefício significativo da SLP com crizotinibe em comparação com o grupo que usou pemetrexede mais platina (HR a favor de crizotinibe, 0,25; IC 95%: 0,13-0,50;  $p < 0,001$ ) e em comparação com o grupo que usou gencitabina ou docetaxel mais platina (HR favor de crizotinibe, 0,15; IC 95%: 0,08-0,30;  $p < 0,001$ ). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa na mediana de SLP entre os pacientes que receberam pemetrexede mais platina e aqueles que receberam gencitabina ou docetaxel mais platina (5,6 meses, IC 95%: 5,5-5,7 meses vs. 4,3 meses; IC 95%: 4,0-4,7 meses;  $p = 0,069$ ).

Para Jin e colaboradores (2018), o uso de primeira linha de crizotinibe prolongou a sobrevida livre de progressão para a primeira detecção de progressão da doença, em comparação com a quimioterapia, com uma mediana de 18,5 meses (IC 95%, 12,4-4,6 meses) entre os pacientes no grupo de crizotinibe em comparação com 4,9 meses (IC de 95%, 2,8-7,1 meses) entre os pacientes no grupo de quimioterapia com um HR para SLP no grupo crizotinibe, 0,345; IC de 95%: 0,201-0,594;  $p < 0,001$ . Os autores ainda relatam dados de sobrevida livre de progressão após início de curso de segunda linha de tratamento, sendo a mediana de 16,4 meses (IC de 95%: 6,4-26,4 meses) entre os pacientes no grupo crizotinibe, em comparação com 3,5 meses (IC de 95%, 1,0-6,1 meses) entre os pacientes no grupo de quimioterapia ( $p < 0,001$ ) e 3,2 meses (IC 95%, 1,0-5,3 meses) entre os pacientes no grupo de tratamento de primeira linha apenas ( $p = 0,001$ ) (JIN et al., 2018).

No estudo conduzido por Jin e colaboradores (2018), a mediana de SLP dos pacientes que receberam crizotinibe como terapia inicial foi a mais longa entre todos os estudos selecionados, sendo bastante superior aos resultados apresentados pelos ECR (JIN et al., 2018; SOLOMON et al., 2014; WU et al., 2018). Um resultado semelhante ao da SLP, com mediana de 17,6 meses, foi relatado em outro estudo observacional de um único centro na China, conduzido por Chen e colaboradores (CHEN et al., 2017).

No estudo conduzido por Cui e colaboradores, nas análises de subgrupos, houve um benefício estatisticamente significativo da SLP com crizotinibe em comparação com a combinação de platina e pemetrexede (HR: 0,25; IC 95%: 0,13-0,50;  $p < 0,001$ ) e gencitabina ou docetaxel mais platina (HR: 0,15; 95% IC: 0,08-0,30;  $p < 0,001$ ) (CUI et al., 2016).

O estudo de Zhou e colaboradores (2018) corrobora essa análise, uma vez que subdivide seu braço comparador em dois, com e sem pemetrexede; e o braço de pacientes que fizeram uso de quimioterapia sem pemetrexede apresentou uma mediana de SLP menor: 2,9 meses (SCAGLIOTTI *et al.*, 2008; SCHILLER *et al.*, 2002).

**Tabela 14 - Diferença absoluta de ganho de SLP em meses**

Estudo	Tipo de estudo	Farmacoterapia dos braços de tratamento	Mediana SLP em meses	Ganho absoluto de SLP em meses
Solomon et al., 2014	ECR	Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia	10,9	3,9
		Quimioterapia endovenosa de esquema de combinação de platina (Cisplatina 75mg/m <sup>2</sup> ou Carboplatina AUC 5-6mg/min/ml) com pemetrexede 500mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas por um mínimo de 6 ciclos	7	
Wu et al., 2018	ECR	Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia	11,1	4,3
		Quimioterapia endovenosa de esquema de combinação de platina (Cisplatina 75mg/m <sup>2</sup> ou Carboplatina AUC 5-6mg/min/ml) com pemetrexede 500mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas por um mínimo de 6 ciclos	6,8	
Cui et al., 2016	COORTE	Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia/ contínuo	13,3	7,9
		Quimioterapia endovenosa baseada em combinação de platina (cisplatina 75mg/m <sup>2</sup> ou carboplatina AUC 5-6mg/ml/min) com: pemetrexede 500mg/m <sup>2</sup> , docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> ou gencitabina 1250mg/m <sup>2</sup> (D1 e D8) – ciclos de 21/21 dias	5,4	
Zhou et al., 2018	COORTE	Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia/ contínuo	16,1	10,1
		Quimioterapia endovenosa baseada em combinação de platina com pemetrexede	6	
Chen et al., 2017	COORTE	Quimioterapia endovenosa baseada em combinação de platina sem pemetrexede	2,9	13,2
		Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia/ contínuo	17,6	
Jin et al., 2016	COORTE	Quimioterapia (não especifica qual quimioterapia foi usada)	4,8	12,8
		Crizotinibe 250mg – via oral – duas vezes ao dia/ contínuo	18,5	
		Quimioterapia endovenosa baseada em combinação: Pemetrexede 500mg/m <sup>2</sup> + CDDP 25mg/m <sup>2</sup> D1-D3; Pemetrexede 500mg/m <sup>2</sup> + Carboplatina AUC 5mg/ml/min D1; Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> D1 + uma platina (CDDP ou cisplatina, não especifica a posologia e intervalo desse medicamento); Gencitabina 1000mg/m <sup>2</sup> D1 e D8 – todos os regimes são: 21/21 dias e de 4 a 6 ciclos	4,9	13,6

ECR: Estudo Clínico Randomizado; mg: miligramas; m<sup>2</sup>: metro quadrado; CDDP: Cisplatina; AUC: Área sob a curva; SLP: Sobrevida Livre de Progressão

Fonte: Elaborado pela autora.

### 5.3.2 Sobrevida Global

Para os ECR de SOLOMON *et al.* (2014) e SOLOMON *et al.* (2018), na época da primeira análise interina, a mediana de SG não havia sido alcançada em nenhum dos braços e não demonstrava uma razão de risco com diferença significativa HR:



0,82; IC 95%: 0,54-1,26;  $p = 0,36$ . Em 2018, com a publicação da curva madura a SG obteve-se como resultado um HR: 0,760; IC 95%: 0,548-1,053;  $p = 0,0978$ .

Ressalta-se aqui, que esse é o resultado para sobrevida global na população com intenção de tratar, sem o ajuste de exclusão dos pacientes do braço controle que fizeram o uso de crizotinibe como segunda linha de tratamento, após progressão de doença. Quando feito o ajuste, retirando os pacientes que fizeram *crossover*, o valor para HR ficou em: 0,346; IC 95%: 0,081-0,718; sem valor de  $p$ .

No ECR conduzido por WU e colaboradores (2018), as medianas de duração de acompanhamento para SG foram 22,5 meses (IC 95%: 20,5-23,3) e 21,6 meses (IC 95%: 20,7-23,0) com crizotinibe e quimioterapia, respectivamente. Entre os 104 (crizotinibe) e 103 (quimioterapia) pacientes randomizados, 35 (33,7%) e 37 (35,9%) morreram. O tempo médio de SG foi de 28,5 meses (IC 95%: 26,4 atingido) com crizotinibe e 27,7 meses (IC 95%: 23,9 - não alcançado) com quimioterapia. Um total de 83 pacientes (80,6%) do braço de quimioterapia fez *crossover* e recebeu tratamento subsequente com crizotinibe.

O estudo foi considerado positivo apesar de não alcançar significância estatística para sobrevida global; uma possível explicação para isso pode ter ocorrido devido ao baixo percentual de mortes nos dois grupos de tratamento (35,1%) e na alta taxa de pacientes no braço de quimioterapia que fez *crossover* e posteriormente recebeu tratamento com crizotinibe (80,6%).

No último acompanhamento feito por Jin e colaboradores (2018), 71 (85,5%) pacientes haviam recebido crizotinibe e 12 (14,5%) pacientes eram virgens de tratamento. Dos 71 pacientes que receberam crizotinibe, 33 (46,5%) receberam essa terapia na primeira linha, 22 (31%) na segunda linha e 16 (22,5%) receberam crizotinibe na terceira linha ou ainda em linhas posteriores.

Os autores relatam que não houve diferença significativa na sobrevida global entre esses três grupos ( $p = 0,577$ ). No entanto, os pacientes que receberam crizotinibe tiveram uma melhor SG, quando comparados com os pacientes que não receberam crizotinibe em nenhum momento do seu tratamento (HR 0,279; IC 95%: 0,107-0,727;  $p < 0,05$ ) (Tabela 13).

Como forma de sumarizar os achados para os desfechos de eficácia a descrição dos braços de tratamento, o número de pacientes em cada braço e desfechos dos ECR incluídos na revisão sistemática estão na Tabela 12. Os desfechos avaliados foram: SLP (mediana de duração e HR), SG (mediana de duração e HR), com a combinação dos dois estudos, ao total foram 550 pacientes analisados, sendo 276 no braço do crizotinibe e 274 no braço controle com quimioterapia.

Para os estudos observacionais de coorte, como todos os pacientes selecionados para os estudos preenchem os critérios determinados, todos foram somados, chegando ao total de 473 pacientes analisados, sendo 243 com crizotinibe e 229 com quimioterapia (um paciente randomizado foi excluído do estudo, mas continuou sendo contabilizado para os cálculos). Na descrição dos braços de tratamento, o número de pacientes em cada braço e desfechos das coortes incluídas na revisão sistemática estão na Tabela 13.

Embora não tenha sido um desfecho avaliado na análise desse trabalho, os achados encontrados por todos os investigadores, em seus respectivos estudos para a Taxa de Resposta Objetiva (TRO), foram significativamente maiores naqueles que receberam crizotinibe de primeira linha do que nos indivíduos que receberam quimioterapia de primeira linha (CUI et al., 2016; SOLOMON et al., 2014; WU et al., 2018) (Tabela 15).

**Tabela 15 - Taxa de resposta objetiva**

ESTUDO	TRO - Crizotinibe	TRO - Braço comparador
Cui et al., 2018	73.3% (IC 95%: 57.5 – 89.1%)	36.0% (IC 95%: 22.7 – 49.3%)
Chen et al., 2017	NA	NA
Jin et al., 2018	72,7%	38%
Zhou et al., 2018	78,1%	17,9% <sup>1</sup> 15,4% <sup>2</sup>
Tsimafeyeu et al., 2019	34%	NA
Solomon et al., 2014	74% (IC 95%: 67 – 81%)	45% (IC 95%: 34 – 53%)
Wu et al., 2018	87,5% (IC: 95%: 79,6 – 93,2%)	45,6% (IC 95%: 5,8 – 55,7%)

IC: Intervalo de confiança; TRO: Taxa de resposta objetiva; NA: não se aplica, dado não encontrado na publicação do estudo

<sup>1</sup>= no braço de quimioterapia com pemetrexede

<sup>2</sup>= no braço de quimioterapia sem pemetrexede

**Fonte:** Elaborador pela autora

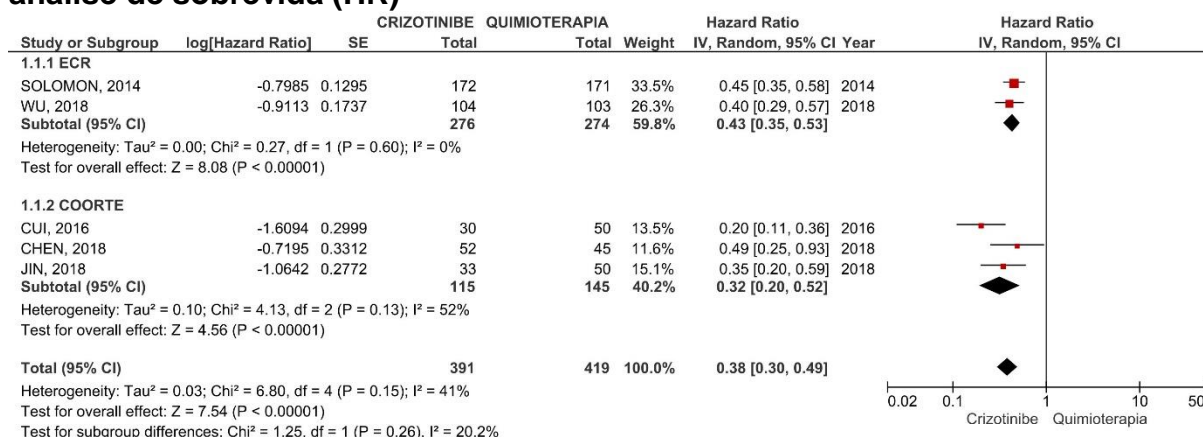
## 5.4 Meta-análise dos resultados

### 5.4.1 Sobrevida livre de progressão

Para o desfecho de sobrevida livre de progressão foi possível analisar estatisticamente cinco dos sete estudos selecionados por apresentarem dados expressos em HR. O resultado da meta-análise foi obtido a partir de 391 pacientes tratados com o crizotinibe (grupo experimental) e 419 com a quimioterapia convencional (grupo controle).

A meta-análise desses estudos indicou que houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimental e controle para o desfecho de sobrevida livre de progressão, favorecendo o grupo de pacientes que fez uso do crizotinibe, com uma redução do risco de progressão ou morte por qualquer causa de 62% (HR = 0,38; IC 95%: 0,30-0,49) em relação ao braço controle, e essa redução foi estatisticamente significativa ( $p < 0,00001$ ) (Gráfico 1).

#### Gráfico 1 - Gráfico de floresta para sobrevida livre de progressão, expresso em análise de sobrevida (HR)



Fonte: Elaborado pela autora.

Ressalta-se que o losango resultante da análise sumarizada dos estudos dos dois subgrupos não atravessa a linha de não efeito, demonstrando o benefício clínico do medicamento experimental para esse desfecho.

Como limitação dessa meta-análise, o resultado apresentou uma heterogeneidade moderada ( $I^2 = 41\%$ ); contudo, ela foi estatisticamente significativa, já que seu valor de  $p$  foi superior ao estipulado,  $p = 0,15$ . Considera-se que essa heterogeneidade, caso exista, possa ser devido tanto a fatores clínicos quanto

metodológicos, já que foram agregados estudos com desenhos diferentes (ECR e coortes); no entanto, não se acredita que essa heterogeneidade se deva a população amostral, uma vez que critérios, como faixa etária e distribuição de gênero, estavam bem distribuídos entre os grupos, conforme avaliado e descrito na Tabela 11 onde visto que os estudos apresentaram intervalo de idade e proporção de gêneros semelhantes.

Ao avaliarmos o subgrupo por tipo de estudo incluído na análise, identifica-se que a heterogeneidade medida para os ECR foi  $I^2 = 0\%$  ( $p = 0,60$ ), sendo considerada não significativa e um efeito esperado, uma vez que as características dos estudos são muito similares, já que foram conduzidos pelo mesmo patrocinador, possuindo critérios de inclusão, aleatorização, sigilo de alocação, avaliação central para análise dos desfechos, e tempo de acompanhamento similares.

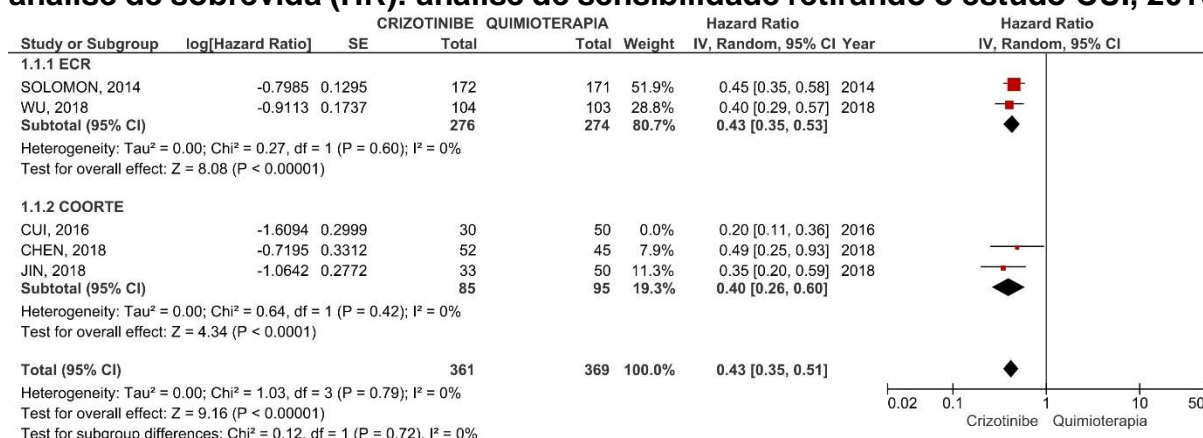
Para os estudos de coorte, foram consideradas as principais diferenças entre os desenhos dos ensaios quanto aos intervalos para avaliação de progressão, número de pacientes alocados em cada um dos braços, esquemas de tratamento de quimioterapia utilizados como braços comparadores, justificando a heterogeneidade moderada desse subgrupo,  $I^2 = 52\%$ , contudo, não significativa ( $p = 0,13$ ).

Quando é feita a inspeção visual para os resultados, identifica-se que os intervalos de confiança das medidas de HR dos estudos não se sobrepõem, mas – por serem extensas suas extremidades – se justapõem; e indicam também o mesmo sentido de benefício. Portanto, a medida não significativa do teste  $I^2$  da heterogeneidade entre os subgrupos pode estar apresentando um resultado fidedigno, mas não é possível assumir como verdade essa afirmativa, pois esse não é um resultado estatisticamente significativo ( $I^2 = 20,2\%$ ;  $p = 0,26$ ).

Uma análise de sensibilidade, com testes de remoção um a um dos estudos, foi conduzida para identificar a possível causa da heterogeneidade encontrada nos estudos de coorte para o desfecho de SLP, conforme mostrado no Gráfico 1 (acima) com  $I^2 = 51\%$  ( $p = 0,13$ ). E, após essa análise, conforme mostra o Gráfico 2, o estudo de Cui e colaboradores (2016) foi o responsável por causar o aumento de heterogeneidade, já que, ao ser excluído, o valor de  $I^2$  diminuiu, chegando a  $0\%$ , mas o valor de  $p$  continua demonstrando não significância estatística ( $p = 0,42$ ).

No ensaio conduzido por Cui e colaboradores (2016), algumas diferenças do desenho do estudo podem ser citadas como fatores a explicar a causa de uma possível heterogeneidade metodológica atribuída ao estudo, tais como: um maior intervalo de tempo entre as avaliações para os pacientes do braço do crizotinibe (sendo a primeira após o primeiro ciclo de tratamento e as subsequentes a cada dois ciclos, considerando que os ciclos nesse ensaio foram de 28 dias); esquema de tratamento do braço experimental divergente do ECR e dos demais que seriam uso contínuo da terapia oral com crizotinibe; dose maior de gencitabina (1250mg/m<sup>2</sup> - D1 e D8); docetaxel em esquema diferente (75mg/m<sup>2</sup> - D1 e D8); a histologia dos pacientes do estudo, sendo apenas de adenocarcinoma; e 75% da população eram não fumantes (CUI et al., 2016).

**Gráfico 2 - Gráfico de floresta para sobrevida livre de progressão, expresso em análise de sobrevida (HR): análise de sensibilidade retirando o estudo CUI, 2016**



Fonte: Elaborado pela autora.

#### 5.4.2 Sobrevida global

Três estudos foram selecionados para a revisão sistemática relacionada ao desfecho de sobrevida global dos pacientes com CPCNP ALK+, dos quais dois são do tipo ECR (SOLOMON et al., 2014; WU et al., 2018), e um, estudo observacional de coorte (JIN et al., 2018)(JIN et al., 2018).

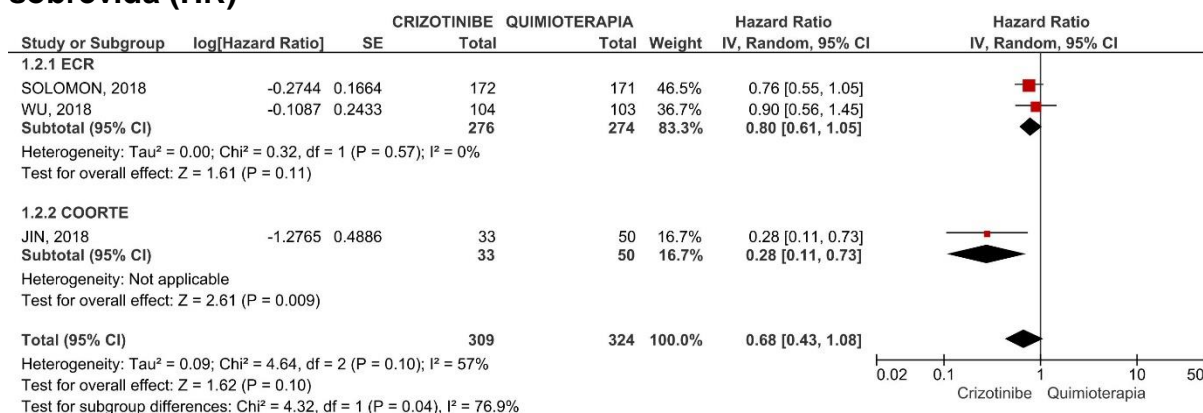
Solomon e colaboradores (2014) fez sua primeira publicação em 2014 com os dados da primeira análise interina do estudo PROFILE 1014, tendo a análise final dos dados de sobrevida global publicada na atualização do estudo em 2018; o estudo chinês teve apenas uma publicação com todos os dados em 2018 (WU et al., 2018).

Ao total incluíram 633 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com rearranjo de EML4-ALK.

Um estudo foi excluído da meta-análise de sobrevida global porque a estimativa da análise de sobrevivência por HR não foi possível, uma vez que os dados foram apresentados em mediana – intervalo de tempo com distribuição contínua (TSIMAFEYEU et al., 2019); outros três estudos foram excluídos porque não apresentavam nenhum dado relacionado ao desfecho de SG (CHEN et al., 2017; CUI et al., 2016; ZHOU et al., 2018).

Quando é feita a análise dos dados apresentados pelo gráfico de *forest plot* para SG, expresso em HR unificando os estudos ECR e coorte, observa-se que há uma tendência de benefício em direção ao medicamento do braço de intervenção (crizotinibe); mas, por ele cruzar o intervalo do 1, não se pode afirmar que o uso do medicamento resultará em efetivos ganhos de sobrevida global (Gráfico 3).

### Gráfico 3 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expresso em análise de sobrevida (HR)



Fonte: Elaborado pela autora.

Verifica-se que a heterogeneidade do resultado dessa meta-análise é maior do que desejável, pois, apesar de ter sido encontrado um valor de  $I^2 = 57\%$ , seu valor de  $p = 0.10$  é superior ao estipulado ( $p < 0,05$ ); portanto, esse resultado referente à heterogeneidade não é significativo estatisticamente.

Ao avaliarmos os estudos incluídos podemos constatar que essa heterogeneidade moderada se deve à variação metodológica dos desenhos dos estudos incluídos, possibilitando a ocorrência de viés. Realizando a avaliação de inspeção visual, identifica-se um maior intervalo de confiança do estudo de coorte (JIN

et al., 2018) com uma menor amostra, aumentando assim a aleatorização dos resultados.

Quando o gráfico de floresta para SG é feito apenas com ECR, a heterogeneidade se torna nula, mas mesmo assim o losango passa pelo 1, cruzando a linha de não efeito.

### **5.5 Viés de Publicação**

Os dados selecionados para compor a meta-análise podem estar influenciados pelo viés de publicação, ou seja, os resultados identificados na revisão sistemática poderiam ser diferentes dos encontrados na prática clínica em mundo real. A presença desse tipo de viés é usualmente identificada por meio da construção de um gráfico de funil, além da realização de testes estatísticos; essa técnica é recomendada para meta-análises com a inclusão de dez estudos ou mais. No entanto, como foi selecionado um total de sete estudos e oito relatos, o viés de publicação não pode ser analisado, pela impossibilidade de ser realizado o teste funil; sendo assim, apresenta-se esse item como uma limitação do trabalho (EGGER et al., 1997; HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020; SHEA et al., 2017).

### **5.6 Avaliação da qualidade metodológica**

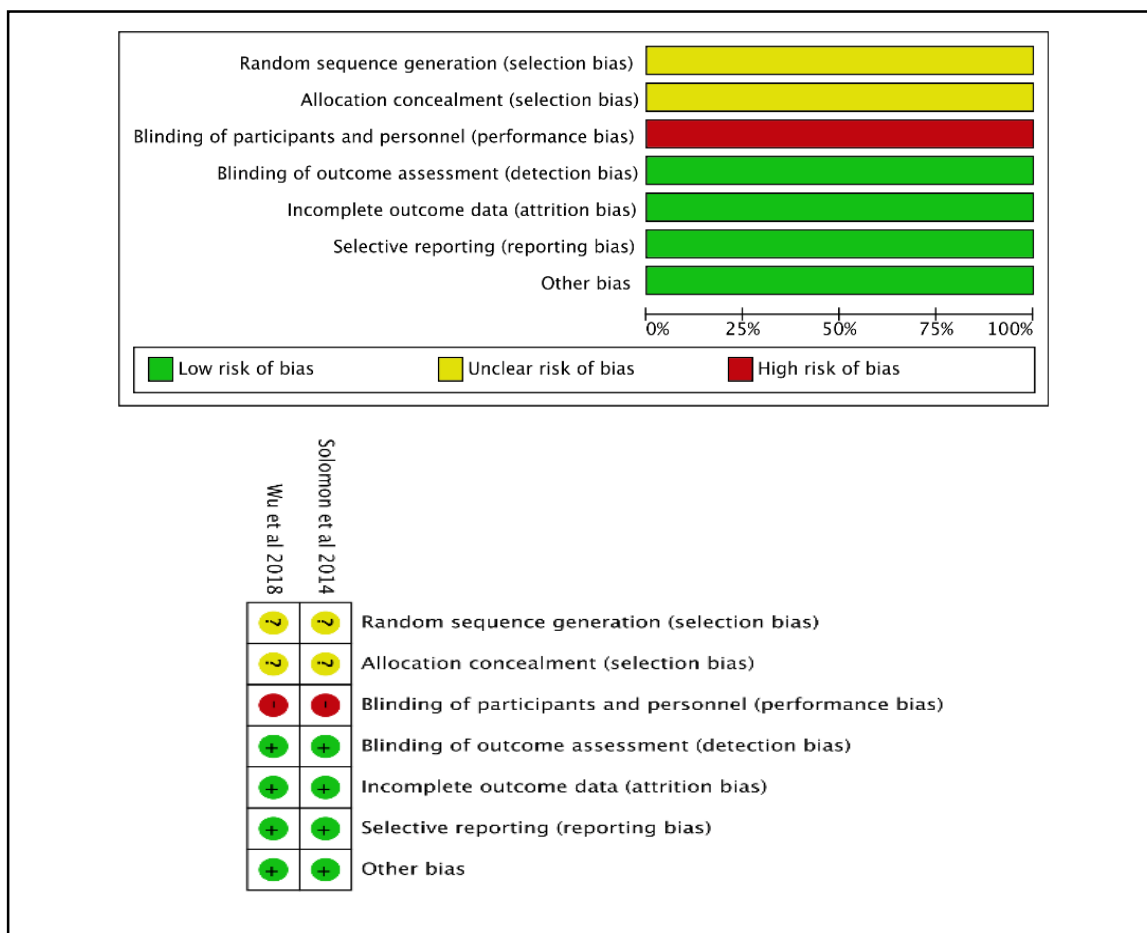
Os artigos, ao final da etapa de seleção, tiveram sua qualidade metodológica e risco de viés avaliados. Valendo, no entanto, ressaltar que a unidade passível da análise não foi a publicação em si, mas sim o estudo como um todo, que pôde ser representado por dois artigos publicados, composto de seu estudo pivotal e suas atualizações (AKL et al., 2017; BRASIL, 2017; HARTLING et al., 2012; HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020; SHEA et al., 2017; WHITING et al., 2016).

#### **5.6.1 Qualidade metodológica dos estudos clínicos randomizados**

Os dois ECR selecionados (SOLOMON et al., 2014; WU et al., 2018) apresentaram o mesmo perfil de risco de viés para todos os domínios. Foram caracterizados como incertos para os domínios de geração da sequência de alocação e sigilo da alocação, alto risco de viés para o domínio de cegamento dos participantes e pessoal, sendo que para os quatro domínios seguintes (cegamento dos avaliadores, dados de desfechos incompletos, relatório seletivo de desfechos, outros vieses) o

risco de viés foi considerado baixo. Os resultados sumários estão representados na Figura 24 (BRASIL, 2017; HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020; SCHÜNEMANN et al., 2016; WHITING et al., 2016).

**Figura 24 - Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática**



Fonte: Elaborado pela autora.

### 5.6.2 Qualidade metodológica dos estudos de coorte

As cinco coortes incluídas na revisão sistemática também foram avaliadas em relação à qualidade metodológica por meio da escala de Newcastle-Ottawa e todas foram classificadas como boa qualidade metodológica (Quadro 3) (HARTLING et al., 2012; SHEA et al., 2017).



**Quadro 3 - Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa**

Parâmetros	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Qualidade
Cui et al, 2016	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	Boa
Chen et al, 2017	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	Boa
Jin et al, 2018	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	Boa
Zhou et al, 2018	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	Boa
Tsimafeyeu et al, 2019	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	Boa

Um estudo pode receber no máximo uma estrela para uma das subcategorias de "seleção" e "desfecho", e no máximo duas estrelas para a subcategoria de "comparabilidade". Classificação da qualidade: Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas em seleção e 1 ou 2 estrelas em comparabilidade e 2 ou 3 estrelas em desfecho; Moderada: 2 estrelas em seleção e 1 ou 2 estrelas em comparabilidade e 2 ou 3 estrelas em desfecho.

**Fonte:** Elaborado pela autora.

### 5.7 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência encontrada foi avaliada conforme estabelecido pela metodologia *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation approach* - GRADE, e se encontra na tabela de sumarização dos resultados dos estudos incluídos (Tabela 16) (AKL et al., 2017; ANTTILA et al., 2016; BRASIL, 2014b; CARRASCO-LABRA et al., 2016; GUYATT et al., 2013, 2011; SANTESSO et al., 2020; SCHÜNEMANN et al., 2016, 2019; WELCH et al., 2017a, 2017b).

A qualidade da evidência para o desfecho de SLP foi considerada baixa, sendo que problemas na condução do estudo, inconsistência na uniformidade dos resultados, avaliação de um desfecho substituto em lugar de um desfecho de maior interesse para o médico e para o paciente foram os principais motivadores da baixa qualidade do desfecho crítico de sobrevida livre de progressão para os estudos observacionais do tipo coorte (Tabela 16) (AKL et al., 2017; ANTTILA et al., 2016; BRASIL, 2014b; CARRASCO-LABRA et al., 2016; GUYATT et al., 2013, 2011; SANTESSO et al., 2020; SCHÜNEMANN et al., 2016, 2019; WELCH et al., 2017a, 2017b).

Para o desfecho de SG utilizando o método GRADE foi feita a avaliação da qualidade da evidência, determinando sua força geral para os ECR. Considera-se que esse seja um desfecho crítico e encontrou-se, portanto, uma certeza moderada para os dados encontrados. Os métodos pelos quais a patrocinadora dos estudos ajustou a questão dos pacientes que mudaram de terapia, além da progressão, resultaram em limitações para esse desfecho e podem ter resultado em viés. Considera-se que trabalhos futuros, poderiam modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo

modificar a estimativa encontrada (Tabela 16) (AKL et al., 2017; ANTTILA et al., 2016; BRASIL, 2014b; CARRASCO-LABRA et al., 2016; GUYATT et al., 2013, 2011; SANTESSO et al., 2020; SCHÜNEMANN et al., 2016, 2019; WELCH et al., 2017a, 2017b).

**Tabela 16 - Sumarização dos resultados dos estudos incluídos**

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Crizotinibe	Quimioterapia convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Sobrevida livre de progressão (SLP) - Estudos Clínicos Randomizados</b>												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	0/276 (0.0%)	0/274 (0.0%)	<b>HR 0.43</b> (0.35 para 0.53)	<b>-- por 1.000</b> (de -- para --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
<b>Sobrevida global (SG) - Estudos Clínicos Randomizados</b>												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	0/276 (0.0%)	0/274 (0.0%)	<b>HR 0.80</b> (0.61 para 1.05)	<b>-- por 1.000</b> (de -- para --)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
<b>Sobrevida livre de progressão (SLP) - Estudos observacionais do tipo coorte</b>												
3	estudo observacional	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	forte associação	0/115 (0.0%)	0/145 (0.0%)	<b>HR 0.32</b> (0.20 para 0.52)	<b>-- por 1.000</b> (de -- para --)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

**Explicações:**

a. Para o desfecho de SG dos ECR o IC 95% estabelecido pela meta-análise foi de 0,61-1,05; esse resultado representa um efeito estatisticamente não significativo. O IC tem grande amplitude, variando desde um efeito a favor da intervenção, até um limite superior de 1,05, cruzando o limiar de não efeito (valor de 1), b. Após análise estatística por meta-análise realizado na ferramenta Reavman, o teste de I<sup>2</sup> dos três estudos observacionais atingiu valor de 51%, sendo, portanto, superior a 50%, demonstrando heterogeneidade significativa entre os estudos. De acordo com Higgins e colaboradores (2014) trata-se de uma heterogeneidade moderada.

**Fonte:** Elaborado pela autora, GRADEpro versão *on-line*

## 6. DISCUSSÃO

O crizotinibe, um medicamento da classe dos inibidores de tirosina quinase, desenvolvido como terapia alvo para a mutação do gene ALK, já foi estudado em diversos ECR fase I, II e III para primeira e segunda linha de tratamento, além de revisões sistemáticas com ou sem meta-análise; no entanto, dentro do conhecimento de publicações feitas até a presente data, esta é a primeira revisão sistemática, seguida de meta-análise, que sintetiza as evidências científicas sobre a utilização desse medicamento exclusivamente em primeira linha de tratamento para CPCNP ALK+ (CHEN et al., 2017; CUI et al., 2016; DU et al., 2018b; FAN et al., 2018; HOANG et al., 2020; JIN et al., 2018; KHAN et al., 2019; LI et al., 2019; SOLOMON et al., 2014; TSIMAFEYEU et al., 2019; WANG et al., 2018; WU et al., 2018; ZHANG et al., 2018; ZHOU et al., 2018).

O fato de terem sido encontrados estudos, e esses incluídos nos resultados da revisão sistemática, reflete que já existem respostas para o PICO elaborado, e sua adequação a essa revisão foi respondida por meio da meta-análise realizada, além da condução da avaliação de qualidade metodológica e risco de viés (CHEN et al., 2017; CUI et al., 2016; HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020; JIN et al., 2018; SOLOMON et al., 2014; TSIMAFEYEU et al., 2019; WU et al., 2018; ZHOU et al., 2018).

Identificou-se que, de uma forma sistemática, há carência de evidências de mundo real que representem o uso do crizotinibe em vários perfis populacionais. Sendo assim, postulam-se algumas possíveis explicações para essa limitação, tais como: alto custo da terapia; dificuldade de acesso; pouco tempo desde a aprovação pelas agências reguladoras a nível mundial. Ademais, há baixo interesse em se conduzirem estudos observacionais ou estudos pós comercialização, já que novas terapias voltadas a esse mesmo perfil de paciente têm sido desenvolvidas, e por esse motivo novos ECR multicêntricos internacionais estão em andamento e selecionando participantes (133 estudos, na presente data), o que possibilita que os pacientes ALK+ sejam direcionados para seus respectivos recrutamentos (CLINICALTRIALS.GOV, 2020).

O critério de elegibilidade adotado nessa revisão sistemática foi bastante sensível, mas resultou em elevada heterogeneidade estatística devido aos estudos observacionais recuperados. A heterogeneidade dos estudos de coorte é um fato esperado e, de maneira geral, esses apresentam diferenças em seus delineamentos, tempo de acompanhamento e terapias utilizadas como braços controles. O modelo randômico foi selecionado como estratégia para mitigar a heterogeneidade ao conduzir as análises estatísticas dos diferentes subgrupos, além do fato das análises terem sido procedidas de testes de sensibilidade (HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, 2020).

No entanto, alguns fatores podem ser usados para explicar as discrepâncias observadas nesta revisão sistemática, dado às limitações individuais dos estudos primários e pela alta heterogeneidade entre eles, como: diferentes características populacionais, tamanhos amostrais, período, estádios da doença, comparados entre os estudos

Para a realização da meta-análise foram considerados dois desfechos clínicos importantes na área da oncologia: desfecho temporal de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global.

Os dados obtidos na meta-análise sugerem com robustez, com resultados estatisticamente significativos, que o crizotinibe é eficaz e efetivo para o tratamento de CPCNP avançado ou metastático, em situações em que esteja presente a mutação do gene ALK, quando considerado o desfecho de sobrevida livre de progressão (HR 0,38; IC 95%: 0,30-0,49;  $p < 0,00001$ ). Esses resultados vão ao encontro de outras revisões sistemáticas com meta-análises, diretas ou indiretas, identificadas durante pesquisa bibliográfica (DU et al., 2018b; FAN et al., 2018; HOANG et al., 2020; KHAN et al., 2019; LI et al., 2019; WANG et al., 2018; ZHANG et al., 2018); vale salientar que a SLP foi o desfecho primário de todos os estudos, e dessa forma os ensaios foram desenhados para sua avaliação.

A SLP tem uma vantagem significativa em populações selecionadas molecularmente, nas quais os ganhos de sobrevida global são difíceis de detectar devido aos efeitos do *crossover*; talvez mais importante, também seja o

cenário da doença em que está sendo estudado o medicamento – CPCNP estágio IIIB e IV: doença letal, com baixa expectativa de vida (BYCHKOV, 2019; INCA, 2019, 2020). A significância do resultado do desfecho de SLP é ainda maior para o cenário estudado neste trabalho, em que situações específicas da doença e do medicamento impedem a detecção de um benefício de SG, já que se trata de terapia alvo-direcionadas, altamente eficaz em população selecionada molecularmente, e onde o cruzamento para a nova linha de tratamento é frequente após a progressão (VILLARUZ; SOCINSKI, 2013).

Mesmo o crizotinibe tendo melhorado significativamente a resposta ao tratamento em comparação com a quimioterapia convencional, a progressão da doença no sistema nervoso central ocorreu, frequentemente de forma igualitária entre os estudos e isso pode ser um fator de impacto na sobrevida global e de consideração quanto à indicação clínica do medicamento como opção para primeira linha de tratamento (CHEN et al., 2017; CUI et al., 2016; JIN et al., 2018; SOLOMON et al., 2014; TSIMAFYEYU et al., 2019; WU et al., 2018; ZHOU et al., 2018).

Na busca pelas evidências realizada pela revisão sistemática foram recuperados apenas dois ECR, sendo que ambos foram conduzidos pela mesma empresa financiadora, contudo, os dados publicados da mediana de SLP refletem o mesmo achado em estudos conduzidos por outras indústrias farmacêuticas, quando crizotinibe foi então usado como braço controle, como por exemplo no estudo ALEX conduzido pela Roche Farmacêutica: 10,9 meses (SOLOMON et al., 2014) *versus* 11,1 meses (PETERS et al., 2017).

Não foi possível identificar a reprodutibilidade do benefício visto em sobrevida livre de progressão, refletido em ganho de sobrevida global na meta-análise realizada. No entanto, sugere-se que isso possa ser devido ao mecanismo de cruzamento do paciente entre os braços de tratamentos controle e experimental (ISBARY et al., 2018).

Sabe-se que sobrevida global é o desfecho mais amplamente aceito para ensaios clínicos randomizados dirigidos a neoplasias malignas de pulmão. Isso ocorre porque SG é um desfecho finalístico simples de medir e imparcial, além

de ter fácil interpretação e indicar um benefício claro para os pacientes (NAKASHIMA et al., 2016).

A importância da sobrevida global como desfecho primário em oncologia tem sido colocada como ponto de discussão, já que para a sua mensuração é necessário haver medidas e controles rígidos não tão fáceis de serem cumpridos, e é preciso um tempo de seguimento adequado geralmente mais longo, além disso, demanda um grande número de pacientes incluídos; e talvez essa seja uma das principais limitações dos estudos observacionais incluídos nesse trabalho (MACHADO et al., 2010; NAKASHIMA et al., 2016).

Além disso, a sobrevida global possui fatores de mensuração que são diretamente influenciados por linhas posteriores de tratamento e mortes causadas por qualquer motivo que não a doença neoplásica em si; sendo esses possíveis riscos de viés que impactam de forma importante na medida final, da qual os resultados são extraídos (MACHADO et al., 2010; NAKASHIMA et al., 2016).

O uso de terapias subsequentes pelo indivíduo, seja em ECR ou estudo observacional, impactará também o desfecho global avaliado. Doenças que possuem múltiplas opções de seguimento e sequência de tratamento são as mais impactadas, como é o caso de CPCNP. Uma solução possível e muito atraente para os pesquisadores é trocar SG por desfechos substitutos, como sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e taxa de controle da doença (MACHADO et al., 2010; NAKASHIMA et al., 2016).

O impacto da redução do risco de morte encontrado para sobrevida global na meta-análise realizada seria de 32% (HR 0,68; IC 95%: 0,43-1,08;  $p = 0,10$ ); no entanto, o resultado cruza o intervalo de não efeito, e não possui significância estatística, não sendo possível afirmar o real benefício do uso da terapia de intervenção para o desfecho analisado.

Cabem, portanto, questionamentos sobre a metodologia adotada para mensuração do desfecho de SG nos ensaios primários. Morgan e colaboradores (2017), na análise feita para uma revisão de evidências sob a perspectiva de uma avaliação de tecnologia para a agência reguladora da Inglaterra: Instituto

Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), consideraram que os métodos pelos quais a empresa financiadora dos ECR usou, para corrigir a troca entre braços de tratamento (intervenção e controle) por parte dos pacientes que passaram a usar a medicação experimental após progressão de doença (*crossover*), resultam em limitações e podem decorrer em viés (MORGAN et al., 2017). No protocolo estabelecia-se que o paciente poderia continuar a usar o medicamento, mesmo após identificada a progressão e desde que estivesse apresentando benefício clínico, ou mesmo os pacientes do braço controle poderiam migrar para a terapia experimental, após identificação de progressão de doença.

Não fica claro, ao se analisarem os dados dos ECR, se os pacientes que iniciaram o tratamento no braço controle e migraram para a terapia com a medicação experimental, quando estavam em estágio mais avançado de doença, experimentaram ou não o mesmo benefício daqueles que receberam o tratamento de intervenção desde o momento da randomização (MORGAN et al., 2017; SOLOMON et al., 2014; WU et al., 2018).

Ademais os métodos estatísticos para o cálculo de SG foram ajustados para o cruzamento de pacientes que mudaram de quimioterapia para crizotinibe; no entanto, não foi feita a correção daqueles que alteraram o tratamento de crizotinibe para outras terapias subsequentes (MORGAN et al., 2017). Considera-se que todos esses fatores são causas plausíveis de interferência no resultado de SG e impossibilitam uma correta análise dos dados.

Embora não tenha sido o objetivo desse trabalho analisar taxa de resposta, e da mesma forma que visto com os resultados positivos para SLP foram identificadas diferenças importantes neste desfecho clínico entre o crizotinibe e quimioterapia, favorecendo o primeiro; entretanto, esse ganho também não se refletiu em um aumento de SG. Assim como já apresentado anteriormente para SLP, consideram-se as mesmas possibilidades para que esse fato ocorra, além do fato de que o microambiente tumoral desenvolve diferentes mecanismos de resistência para driblar a via de sinalização que foi inibida, conseguindo continuar o caminho da cadeia de comunicação intracelular (ISOZAKI; TAKIGAWA; KIURA, 2015). Mecanismos de supressão de



crescimento tumoral feito pelo bloqueio duplo de ALK e MEK poderia ser uma alternativa para suplantiar a resistência ao crizotinibe (SHRESTHA et al., 2019). Os mecanismos de resistência ao crizotinibe e aos inibidores de ALK de segunda geração possuem alguma sobreposição e, portanto, estratégias para frear ou contornar esses mecanismos constitui uma área ativa de investigação (GAINOR et al., 2016; IAMS; LOVLY, 2015).

E assim, como visto nos resultados obtidos nesse trabalho, o estudo conduzido por Blumenthal e colaboradores (2015) concluiu a existência de uma forte associação entre TRO e SLP (BLUMENTHAL et al., 2015). Entretanto, uma associação entre TRO e SG e entre SLP e SG não foi estabelecida, possivelmente devido a existência de *crossover* e sobrevida mais longa após a progressão de doença em pacientes que estejam em uso da terapia alvo-direcionada em estudos de primeira linha. Quando os autores analisaram os casos dos indivíduos respondedores, concluíram que esses têm uma melhor SLP e SG em comparação com os que não responderam desde o início da terapia. Os autores enfatizam que uma terapia em CPCNP avançada com uma grande magnitude de efeito sobre a TRO pode ter também um grande efeito de SLP.

Uma importante questão a ser apontada é que em nenhum dos estudos foi indicado qual das variantes da fusão de ALK foi encontrada nos pacientes, e tampouco uma análise de subgrupo dessas variações foi feita. É possível que esse seja um fator de influência na resposta diferencial ao crizotinibe em câncer de pulmão de células não pequenas ALK+ (CHA; KIM; SHIM, 2016; YOSHIDA et al., 2016).

Em dois estudos conduzidos por Ulivi e colaboradores (2016) e Schmid e colaboradores (2017), os autores reportaram que pacientes apresentando translocação de EML4-ALK, concomitante com alteração de KRAS, apresentavam diminuição de resposta à farmacoterapia com crizotinibe; no entanto, esse ponto não foi explorado pelos autores dos ensaios primários analisados nesse trabalho e julga-se que provavelmente esse fator influenciaria na resposta final à terapia com o braço experimental (SCHMID et al., 2017; ULIVI et al., 2016).

Diante de todas essas limitações apresentadas, há uma necessidade em ampliar a pesquisa em novos ensaios primários considerando todas essas variáveis e investigar se seriam esses os possíveis pontos de restrição do uso do crizotinibe.

Contudo, sabe-se que atualmente mais de 20 fusões diferentes de ALK já foram descobertas e a maioria dessas responde ao inibidor de TKI de primeira geração (DU et al., 2018a); todavia, o organismo humano já demonstrou que possui inúmeros mecanismos de resistência ao crizotinibe, sendo recomendado por alguns autores iniciar a terapia com um inibidor de TKI de segunda geração. No entanto, essas farmacoterapias também possuem a capacidade de desenvolverem mecanismos de resistência, sendo que para as quais ainda não existem tratamentos aprovados (GAINOR et al., 2016). E, portanto, haveria uma possível discussão de qual seria o melhor algoritmo de sequenciamento de tratamento.

Digno de nota que, um relato recente conduzido por Shaw e colaboradores (2016) mostrou uma ressensibilização notável de um paciente que foi submetido a um novo ciclo de tratamento com crizotinibe após inúmeras e documentadas progressões (SHAW et al., 2016). O paciente apresentou rearranjo de ALK ao diagnóstico, foi tratado inicialmente com crizotinibe e, após progressão, seguiu com quimioterapia, como sequência usou então ceritinibe inibidor de ALK de segunda geração. No entanto, o paciente parecia ser resistente ao ceritinibe e recebeu lorlatinibe, um inibidor de ALK de terceira geração. Após uma resposta inicial ao lorlatinibe, o paciente tornou-se resistente ao lorlatinibe e desenvolveu uma mutação L1198F em ALK. Surpreendentemente, essa mutação conferiu um aumento na sensibilidade ao crizotinibe, e o paciente foi posteriormente tratado novamente com crizotinibe e voltou à remissão. O perfil genômico de pacientes com CPCNP pode, portanto, resultar em uma estratégia de tratamento, onde não apenas uma sequência personalizada e combinação de drogas administradas, mas também pode formar a base para transformar o CPCNP ALK+ em uma doença crônica em vez de fatal.

Ressalta-se que a intervenção medicamentosa analisada nesse trabalho está disponível para o uso na prática clínica; no entanto, sugere-se realização de estudos futuros para a análise de impacto orçamentário e de custo-efetividade dentro do âmbito de saúde pública nacional, utilizando-se os dados aqui descritos, para subsidiar a decisão de gestores do SUS sobre a recomendação ou não da incorporação do crizotinibe.

## 7. CONCLUSÃO

O estudo não identificou a diferença na sobrevida global entre crizotinibe e a quimioterapia convencional, e uma possível explicação pode-se estar nos efeitos de viés de confusão por conta do tratamento cruzado permitido nos estudos clínicos randomizados e outras limitações apresentadas na sessão de discussão. No entanto, o tratamento com crizotinibe é superior em relação à sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas ALK+.

Além disso, a melhor resposta a um tratamento com a maior segurança possível deve ser obtida na seleção de pacientes levando em consideração suas particularidades, perfis demográficos e clínicos diversos, complicações e regime de tratamento; e para isso, análises adicionais devem ser realizadas a fim de se complementarem os resultados encontrados nesse trabalho.

O estudo não encontrou diferença em sobrevida global do ponto de evidência disponível até o momento e mesmo com as limitações não há evidência de benefício para esse desfecho. Porém, ensaios clínicos randomizados que estudam inibidores de TKI de segunda e terceira gerações estão sendo publicados, e seus novos dados podem demonstrar resultados mais promissores, sendo então necessário avaliar a eficácia de diferentes tipos de inibidores de ALK em ensaios comparativos e a eficácia daqueles comparados com outros tipos de regimes de tratamento em CPCNP ALK+.

Conclui-se que é possível que em pacientes com CPCNP ALK+, com boa situação funcional, haja aumento sobrevida livre de progressão da doença, enquanto tratados com crizotinibe comparado a quimioterapia convencional, sem aumento de probabilidade de sobrevida global. Entretanto, a eficácia e efetividade do crizotinibe em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas EML4-ALK positivo necessita de confirmação dos resultados primários, em desenho de estudo preferencialmente mascarado, que respeite a randomização inicial e faça estratificação de subgrupo pelas variações genéticas de ALK.

## REFERÊNCIAS

ABEL, H. J. et al. Detection of gene rearrangements in targeted clinical next-generation sequencing. **Journal of Molecular Diagnostics**, v. 16, n. 4, p. 405–417, 2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **PARECER TÉCNICO Nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018**, 2018. Disponível em: <[http://www.ans.gov.br/images/stories/parecer\\_tecnico/uploads/parecer\\_tecnico/\\_PARECER\\_27-2018\\_MEDICAMENTOS ANTINEOPLASICOS ORAIS\\_VERSO FINAL\\_27122017.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/parecer_tecnico/uploads/parecer_tecnico/_PARECER_27-2018_MEDICAMENTOS_ANTINEOPLASICOS_ORAIS_VERSO_FINAL_27122017.pdf)>

AKL, E. A. et al. GRADE equity guidelines 2: considering health equity in GRADE guideline development: equity extension of the guideline development checklist. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 90, n. 2017, p. 68–75, 2017.

ALI, R. et al. Brigatinib for ALK-positive metastatic non-small-cell lung cancer: Design, development and place in therapy. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 13, p. 569–580, 2019.

ALI, S. M. et al. Comprehensive Genomic Profiling Identifies a Subset of Crizotinib- Responsive ALK - Rearranged Non- Small Cell Lung Cancer Not Detected by Fluorescence In Situ Hybridization . **The Oncologist**, v. 21, n. 6, p. 762–770, 2016.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Lung Cancer**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer.html>>.

ANDRADE, T. L. E. S.; RAMOS-BARBOSA, S.; PEREIRA-SILVA, J. L. Protocolos de rastreamento para o diagnóstico precoce do câncer de pulmão: passado, presente e futuro. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, n. 5, p. 294–301, 2002.

ANTTILA, S. et al. Conclusiveness resolves the conflict between quality of evidence and imprecision in GRADE. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 75, p. 1–5, 2016.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>.

ARAUJO, L. H.; BALDOTTO, C.; JR, G. D. C. Câncer de pulmão no Brasil. v. 44, n. 1, p. 55–64, 2018.

BARRIOS, C. **CRIZOTINIBE (XALKORI®) Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células - ALK+ Inclusão ROL 2018**. Disponível em: <[http://ans.gov.br/images/stories/Participacao\\_da\\_sociedade/2017\\_gt\\_cosaude/gt\\_cosaude\\_reuniao\\_14\\_apresentacoes.pdf](http://ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/2017_gt_cosaude/gt_cosaude_reuniao_14_apresentacoes.pdf)>.

BLACKHALL, F.; CAPPUZZO, F. Crizotinib: From discovery to accelerated development to front-line treatment. **Annals of Oncology**, v. 27, n. Supplement 3, p. iii35–iii41, 2016.

BLUMENTHAL, G. M. et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-

level analyses. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 9, p. 1008–1014, 2015.

BRASIL, M. DA S. **RESOLUÇÃO No 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012**, 2012a.

BRASIL, M. DA S. **PORTARIA No 957, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014.**, 2014a.

BRASIL, M. DA S. **Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e T. [s.l: s.n.].**

BRASIL, M. DA S. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 62, n. 2, p. 165–166, 2016a.

BRASIL, M. DA S. **RESOLUÇÃO No 510, DE 7 DE ABRIL DE 2016**, 2016b.

BRASIL, M. DA S. **ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: Ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas Orientações de uso.** [s.l: s.n.].

BRASIL, M. DA S. **DATASUS**. Disponível em:  
<<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>>.

BRASIL, P. DA R. **LEI No 9.961 DE 28 DE JANEIRO DE 2000**, 2000.

BRASIL, P. DA R. **LEI No 12.732, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2012.**, 2012b.

BRASIL, P. DA R. **LEI No 13.896, DE 30 DE OUTUBRO DE 2019**, 2019.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BUENO, A. T. P. et al. O que as revisões sistemáticas de cochrane falam sobre a eficácia clínica dos testes de rastreamento e diagnóstico para o câncer? **Sao Paulo Medical Journal**, v. 135, n. 4, p. 401–410, 2017.

BYCHKOV, A. Lung tumor. **Pathologic TNM staging of carcinomas of the lung, AJCC 8th edition**, 2019.

CAMIDGE, D. R. et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase 1 study. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 10, p. 1011–1019, 2012.

CAMIDGE, D. R. et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 21, p. 2027–2039, 2018.

CARRASCO-LABRA, A. et al. Improving GRADE evidence tables part 1: A randomized trial shows improved understanding of content in summary of findings tables with a new format. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 74, p. 7–18, 2016.

CHA, Y. J.; KIM, H. R.; SHIM, H. S. Clinical outcomes in ALK-rearranged lung

adenocarcinomas according to ALK fusion variants. **Journal of Translational Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1–10, 2016.

CHEN, G. et al. A large, single-center, real-world study of clinicopathological characteristics and treatment in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. **Cancer Medicine**, v. 6, n. 5, p. 953–961, 2017.

CLINICALTRIALS.GOV. **clinicaltrials**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/>>.

CONITEC. **COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/consultas-publicas>>.

COOPER, W. A. et al. Molecular biology of lung cancer. **Journal of Thoracic Disease**, v. 5, n. SUPPL.5, 2013.

CUI, S. et al. Is there a progression-free survival benefit of first-line crizotinib versus standard chemotherapy and second-line crizotinib in ALK-positive advanced lung adenocarcinoma? A retrospective study of Chinese patients. **Cancer Medicine**, v. 5, n. 6, p. 1013–1021, 2016.

DE LIMA ARAUJO, L. H. et al. Sobrevida e fatores prognósticos em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas assistidos na saúde suplementar. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. 4, p. 1001–1014, 2014.

DETTERBECK, F. C. et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. **Chest**, v. 151, n. 1, p. 193–203, 2017.

DEUEL, T. F.; CHANG, Y. **Growth Factors**. Fourth Ed. ed. [s.l.] Elsevier, 2013.

DHOLARIA, B. et al. Emerging therapeutic agents for lung cancer. **Journal of Hematology and Oncology**, v. 9, n. 1, p. 1–14, 2016.

DU, X. et al. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Thoracic Cancer**, v. 9, n. 4, p. 423–430, 2018a.

DU, X. et al. Efficacy and safety of crizotinib for treatment of ALK-positive NSCLC: a meta-analysis. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 11, n. 11, p. 11763–11771, 2018b.

DUMA, N.; SANTANA-DAVILA, R.; MOLINA, J. R. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 8, p. 1623–1640, 2019.

EGGER, M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **British Medical Journal**, v. 315, n. 7109, p. 629–634, 1997.

EISENHAUER, E. A. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). **European Journal of Cancer**, v. 45, n. 2, p. 228–247, 2009.

FAN, J. et al. The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. **Cancer Medicine**, v. 7, n. 10, p. 4993–5005, 2018.

FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 8, p. 1941–1953, 2019.

WUNSCH FILHO, V. et al. Tobacco smoking and cancer in Brazil: Evidence and prospects. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, n. 2, p. 175–187, 2010.

GAINOR, J. F. et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK -rearranged lung cancer. **Cancer Discovery**, v. 6, n. 10, p. 1118–1133, 2016.

GLOBOCAN. **New Global Cancer Data**: Disponível em: <<https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>>.

GUYATT, G. et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 66, n. 2, p. 151–157, 2013.

GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - Imprecision. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 12, p. 1283–1293, 2011.

HARTLING, L. et al. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments. **Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments**, 2012.

HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, C. M. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1.0**. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook/current>>.

HIGGINS, J. P. T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **British Medical Journal**, v. 327, n. 7414, p. 557–560, 2003.

HOANG, T. et al. Efficacy of crizotinib, ceritinib, and alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer treatment: A meta-analysis of clinical trials. **Cancers**, v. 12, n. 3, 2020.

HOFMAN, P. ALK in non-small cell lung cancer (NSCLC) pathobiology, epidemiology, detection from tumor tissue and algorithm diagnosis in a daily practice. **Cancers**, v. 9, n. 8, 2017.

IAMS, W. T.; LOVLY, C. M. Anaplastic lymphoma kinase as a therapeutic target in non-small cell lung cancer. **Cancer Journal (United States)**, v. 21, n. 5, p. 378–382, 2015.

ILIE, M. I. et al. Discrepancies between FISH and immunohistochemistry for assessment of the ALK status are associated with ALK 'borderline'-positive rearrangements or a high copy number: A potential major issue for anti-ALK therapeutic strategies. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 1, p. 238–244, 2015.

INCA. **Estimativa | 2020 Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: [s.n.].

INCA. **Atlas On-line de Mortalidade**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>>.



ISBARY, G. et al. Effect of Crossover in Oncology Clinical Trials on Evidence Levels in Early Benefit Assessment in Germany. **Value in Health**, v. 21, n. 6, p. 698–706, 2018.

ISOZAKI, H.; TAKIGAWA, N.; KIURA, K. Mechanisms of acquired resistance to ALK inhibitors and the rationale for treating ALK-positive lung cancer. **Cancers**, v. 7, n. 2, p. 763–783, 2015.

JIN, Y. et al. A real- world study of treatment patterns and survival outcome in advanced anaplastic lymphoma kinase- positive non- small- cell lung cancer. **Oncology Letters**, v. 15, n. 6, p. 8703–8710, 2018.

KALIKS, R. A. et al. Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS Differences in systemic cancer treatment in Brazil: my Public Health System is different from your Public Health System ARTIGO ORIGINAL. **Braz J Oncol. Braz J Oncol**, v. 13, n. 1344, p. 1–121, 2017.

KHAN, M. et al. ALK inhibitors in the treatment of ALK positive NSCLC. **Frontiers in Oncology**, v. 9, n. JAN, 2019.

KIM, D. RESULTS OF A GLOBAL PHASE II STUDY WITH CRIZOTINIB IN ADVANCED ALK-POSITIVE NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC). **Annals of Oncology**, v. 23, 2012.

KIM, D. W. et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 22, p. 2490–2498, 2017.

KWAK, E. L. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non–Small-Cell Lung Cancer. **The new england journal of medicine**, v. 363, p. 1693– 703., 2010.

LANGER, C. J. et al. The evolving role of histology in the management of advanced non - small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 36, p. 5311–5320, 2010.

LI, T. et al. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: Implications for current and future therapies. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 8, p. 1039–1049, 2013.

LI, X. et al. Efficacy and safety of crizotinib in advanced or recurrent ALK-positive non-small cell lung cancer. **Chinese Journal of Lung Cancer**, v. 22, n. 8, p. 488–493, 2019.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, 2009.

LITIÈRE, S. et al. RECIST 1.1 for response evaluation apply not only to chemotherapy-treated patients but also to targeted cancer agents: A pooled database analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 13, p. 1102–1110, 2019.

LOPES, L. F.; BACCHI, C. E. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung cancer in a Brazilian population. **Clinics**, v. 67, n. 7, p.

845–847, 2012.

LU, J. et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. **Nature**, v. 435, n. 7043, p. 834–838, 2005.

MACHADO, K. K. et al. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 5, p. 514–516, 2010.

MALTA, D. C. et al. Lista de causas de mortes evitáveis por intervenções do Sistema Único de Saúde do Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 4, p. 233–244, 2007.

MANSEER R, LETHABY A, IRVING LB, STONE C, BYRNES G, ABRAMSON MJ, C. D. Screening for lung cancer. **Lung Cancer Imaging**, p. 23–38, 2013.

MARTELLI, M. P. et al. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. **American Journal of Pathology**, v. 174, n. 2, p. 661–670, 2009.

MATHIAS, C. et al. Lung Cancer in Brazil. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 15, n. 2, p. 170–175, 2020.

MOHER, D. et al. Evaluation of ASTM Standard Test Method E 2177, 6 Retroreflectivity of Pavement Markings in a Condition of 7 Wetness. **Systematic Reviews**, n. January, p. 1–9, 2015.

MOHER, D.; BOOTH, A.; STEWART, L. How to reduce unnecessary duplication: Use PROSPERO. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 121, n. 7, p. 784–786, 2014.

MOLDAVER, D. et al. Development, validation and results from the impact of treatment evolution in non-small cell lung cancer (iTEN) model. **Lung Cancer**, v. 139, n. July 2019, p. 185–194, 2020.

MORGAN, P. et al. Crizotinib for Untreated Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. **PharmacoEconomics**, v. 35, n. 9, p. 909–919, 2017.

MURAMATSU, T. Midkine, a heparin-binding cytokine with multiple roles in development, repair and diseases. **Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences**, v. 86, n. 4, p. 410–425, 2010.

NAKASHIMA, K. et al. Progression-free survival, response rate, and disease control rate as predictors of overall survival in phase III Randomized controlled trials evaluating the first-line chemotherapy for advanced, locally advanced, and recurrent non-small cell lung Carcino. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 11, n. 9, p. 1574–1585, 2016.

NCCN. **Non-Small Cell Lung**.

NCI. **NATIONAL CANCER INSTITUTE**. Disponível em: <[https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60)>.

NOVAES, F. T. et al. Lung cancer: Histology, staging, treatment and survival.

**Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 8, p. 595–600, 2008.

OPAS. Folha informativa – Câncer. **Organização Pan Americana de Saúde.**, 2018.

OUZZANI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 2016.

PAGE, M. J.; SHAMSEER, L.; TRICCO, A. C. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. **Systematic Reviews**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2018.

PARK, K. S. et al. Characterization of the cell of origin for small cell lung cancer. **Cell Cycle**, v. 10, n. 16, p. 2806–2815, 2011.

PETERS, S. et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 9, p. 829–838, 2017.

PIÑEROS, M.; SIERRA, M. S.; FORMAN, D. Descriptive epidemiology of lung cancer and current status of tobacco control measures in Central and South America. **Cancer Epidemiology**, v. 44, p. S90–S99, 2016.

RAEZ, L. E. et al. The burden of lung cancer in Latin-America and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. **Lung Cancer**, v. 119, n. 9, p. 7–13, 2018.

REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER. **Integrador de Registro Hospitalar de Câncer**. Disponível em: <<https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>>.

ROSKOSKI, R. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in the treatment of ALK-driven lung cancers. **Pharmacological Research**, v. 117, p. 343–356, 2017.

SANTESSO, N. et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 119, p. 126–135, 2020.

SASAKI, TAKA AKI; RODIG, SCOTT J; CHIRIEAC, LUCIAN R; JÄNNE, P. A. The Biology and Treatment of EML4-ALK Non-Small Cell Lung Cancer. **Eur J Cancer**, v. 46, n. 10, p. 1773–1780, 2010.

SCHMID, S. et al. Clinical Outcome of ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients with De Novo EGFR or KRAS Co-Mutations Receiving Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). **Journal of Thoracic Oncology**, v. 12, n. 4, p. 681–688, 2017.

SCHÜNEMANN, H. J. et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 76, p. 89–98, 2016.

SCHÜNEMANN, H. J. et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 111, p. 105–114, 2019.

SCHWARTZ, L. H. et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. **European Journal of Cancer**, v. 62, p. 138–145, 2016a.

SCHWARTZ, L. H. et al. RECIST 1.1 - Update and clarification: From the RECIST committee. **European Journal of Cancer**, v. 62, n. March, p. 132–137, 2016b.

SHAW, A. T. et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. **N Engl J Med.**, v. 374, n. 1, p. 54–61, 2016.

SHAW, A. T. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 25, p. 2385–2394, 2013.

SHAW, A. T. et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 21, p. 1963–1971, 2014.

SHAW, A. T.; SOLOMON, B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 17, n. 8, p. 2081–2086, 2011.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ (Online)**, v. 358, p. 1–9, 2017.

SHRESTHA, N. et al. Mechanisms of suppression of cell growth by dual inhibition of ALK and MEK in ALK-positive non-small cell lung cancer. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2019.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2020. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 70, n. 1, p. 7–30, 2020.

SKOULIDIS, F.; HEYMACH, J. V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 19, n. 9, p. 495–509, 2019.

SOLOMON, B. J. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 23, p. 2167–2177, 2014.

SOLOMON, B. J. et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in alk-mutation-positive non-small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 22, p. 2251–2258, 2018.

SOLOMON B, WILNER KD, SHAW AT. Current status of targeted therapy for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. **Clin Pharmacol Ther.** 2014 Jan;95(1):15-23. doi: 10.1038/clpt.2013.200. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24091716.

SONG, Z.; WANG, M.; ZHANG, A. Alectinib: A novel second generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor for overcoming clinically-acquired resistance. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 5, n. 1, p. 34–37, 2015.

SORIA, J. C. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a

randomised, open-label, phase 3 study. **The Lancet**, v. 389, n. 10072, p. 917–929, 2017.

STEWART, L.; MOHER, D.; SHEKELLE, P. Why prospective registration of systematic reviews makes sense. **Systematic Reviews**, v. 1, n. 1, p. 7–10, 2012.

STOICA, G. E. et al. Identification of Anaplastic Lymphoma Kinase as a Receptor for the Growth Factor Pleiotrophin. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 20, p. 16772–16779, 2001.

SULLIVAN, I.; PLANCHARD, D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: The latest evidence and developments. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, v. 8, n. 1, p. 32–47, 2016.

TRAVIS, W. D. 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**, v. 10, n. 9, p. 1243–1260, 2015.

TSIMAFEYEU, I. et al. Overall survival of patients with ALK-positive metastatic non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: Nationwide cohort study. **Journal of Global Oncology**, v. 2019, n. 5, p. 1–7, 2019.

ULIVI, P. et al. Nonsquamous, Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Carry a Double Mutation of EGFR, EML4-ALK or KRAS: Frequency, Clinical-Pathological Characteristics, and Response to Therapy. **Clinical Lung Cancer**, v. 17, n. 5, p. 384–390, 2016.

VILLARUZ, L. C.; SOCINSKI, M. A. The clinical viewpoint: Definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement. **Clinical Cancer Research**, v. 19, n. 10, p. 2629–2636, 2013.

WANG, M. et al. Crizotinib Versus Chemotherapy on ALK-positive NSCLC: A Systematic Review of Efficacy and Safety. **Current Cancer Drug Targets**, v. 19, n. 1, p. 41–49, 2018.

WELCH, V. A. et al. GRADE equity guidelines 1: considering health equity in GRADE guideline development: introduction and rationale. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 90, n. 2017, p. 59–67, 2017a.

WELCH, V. A. et al. GRADE equity guidelines 3: considering health equity in GRADE guideline development: rating the certainty of synthesized evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 90, n. 2017, p. 76–83, 2017b.

WHITING, P. et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 69, p. 225–234, 2016.

WU, J.; SAVOOJI, J.; LIU, D. Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. **Journal of Hematology and Oncology**, v. 9, n. 1, p. 1–7, 2016.

WU, Y. L. et al. Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 13, n. 10, p. 1539–1548, 2018.

WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. **Xalkori® (crizotinibe)**, 2020.

YOSHIDA, T. et al. Differential crizotinib response duration among ALK fusion variants in ALK-positive non-small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 28, p. 3383–3389, 2016.

ZHANG, B. et al. Characteristics and Response to Crizotinib in ALK-Rearranged, Advanced Non-Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NA-NSCLC) Patients: a Retrospective Study and Literature Review. **Targeted Oncology**, v. 13, n. 5, p. 631–639, 2018.

ZHENG, M. Classification and Pathology of Lung Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 25, n. 3, p. 447–468, 2016.

ZHOU, J. et al. Crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer versus chemotherapy as a first-line treatment. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 1–8, 2018.

## ANEXOS

### Anexo 1 – Registro da revisão sistemática aceita no PROSPERO

**NIHR** | National Institute  
for Health Research

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

Crizotinib versus conventional chemotherapy in patients with ALK-positive lung cancer: a systematic review with meta-analysis

*Barbara Delano Cruz, Lucas Torres, Pamela Santos Azevedo, Mariana Michel Barbosa, Vânia Eloísa de Araujo, Juliana Alvares-Teodoro*

#### Citation

Barbara Delano Cruz, Lucas Torres, Pamela Santos Azevedo, Mariana Michel Barbosa, Vânia Eloísa de Araujo, Juliana Alvares-Teodoro. Crizotinib versus conventional chemotherapy in patients with ALK-positive lung cancer: a systematic review with meta-analysis. PROSPERO 2020 CRD42020164482 Available from:

[https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42020164482](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020164482)

#### Review question

How does crizotinib impact on overall survival and progression free survival of all positive anaplastic lymphoma kinase (ALK+) lung cancer patients compared to conventional chemotherapy?

#### Searches

Literatures will be searched from international scientific bases such as: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library and LILACS. The search dates will be from January, 2020 to April, 2020. The restrictions on the searching include papers in English, Spanish, Portuguese and French.

#### Types of study to be included

Randomised Clinical Trials (RCT) and Observational studies.

#### Condition or domain being studied

Patients with advanced lung cancer anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+).

#### Participants/population

Inclusion: Adults with advanced lung cancer anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+).

Exclusion: Adolescents (under 18 years of age).

#### Intervention(s), exposure(s)

Crizotinib.

#### Comparator(s)/control

Conventional chemotherapy.

#### Main outcome(s)

Overall survival (OS) is defined as the time from random assignment to the date of death due to any cause. Progression-Free Survival (PFS) is defined as the time from randomization to disease recurrence or death from any cause.

#### \* Measures of effect

Outcomes taken at any time post-intervention will be included

#### Additional outcome(s)

None

#### \* Measures of effect

Not applicable

#### Data extraction (selection and coding)

Study selection:

Two reviewers will be selecting the studies for inclusion in the systematic review independently. The third reviewer will solve the conflicts. The researchers will be blinded to each other's' decisions using the software Rayyan.

Data extraction:

study design and methodology, participant demographics and baseline characteristics, numbers of events or measures of effect.

Two people will independently extract data or whether one will extract data and another person checks for the conflicts.

If necessary the study investigators will be contacted for unreported data or additional details.

The data will be recorded in an excel spreadsheet, and in a software system named Rayyan.

It will be used for the meta-analyses of the RevMan software.

### Risk of bias (quality) assessment

The chosen method of assessing the risk of bias or quality assessment will be done by the Review Manager 5 (Cochrane), and the RCT characteristics that will be assessed are: selection, randomization, blinding, allocation, report. Three reviewers will be involved in the quality assessment. If observational studies were found they will be analyzed by the Newcastle - Ottawa scale.

### Strategy for data synthesis

The data collected from the studies to perform the meta-analysis will be analyzed using RevMan software (Review Manager), version 5.3. For continuous variables, the results will be expressed in HR with their respective 95% Confidence Intervals (CI) extracted directly from each original study (Cochrane Collaboration Software).

The statistical analysis of the results through meta-analysis will occur when there is a possibility to combine the available data from the studies to quantitatively assess the association between the use of crizotinib with the overall survival or with the progression-free survival of the patients.

They will be observed if the horizontal lines in the forest type graph will represent the CI of that measure, the left end being its minimum value and the right the maximum value; demonstrating, therefore, a 95% chance of finding the outcome value within this range, if the study were repeated infinitely. If the measurement line touches or crosses the center point of the graph - signaled by the number 1, it will mean that there was no statistical difference between the two groups in the analysis of the drug's effect when compared to the comparator arm.

The square formed in each horizontal layout will symbolize the sample size, being proportional to the weight of the study for the final analysis. The diamond will represent the combined result of all studies in the analyzed subgroup or in the final analysis of the outcome.

The result of an HR <1.0, and a CI that does not cross the non-effect interval, will indicate greater results of overall survival and progression-free survival, favoring the group of patients who were treated in the experimental arm with crizotinib.

The data collected regarding the outcomes of each study will be recorded in RevMan 5.3 and summarized as a forest plot in the results section.

### Analysis of subgroups or subsets

None planned

### Contact details for further information

Barbara Delano Cruz  
bdelanocruz@yahoo.com.br



**Organisational affiliation of the review**

Federal University of Minas Gerais

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha - CEP 31270-901

Belo Horizonte - MG - Brasil

**Review team members and their organisational affiliations**

Ms Barbara Delano Cruz. Federal University of Minas Gerais

Mr Lucas Torres. Federal University of Minas Gerais

Miss Pamela Santos Azevedo. Federal University of Minas Gerais

Assistant/Associate Professor Mariana Michel Barbosa.

Professor Vânia Eloísa de Araujo. Federal University of Minas Gerais

Professor Juliana Alvares-Teodoro. Federal University of Minas Gerais

**Collaborators**

Professor Pedro Nazareth Aguiar Junior. Faculdade de Medicina do ABC

Professor Francisco de Assis Acúrcio. Federal University of Minas Gerais

**Type and method of review**

Meta-analysis, Systematic review

**Anticipated or actual start date**

07 January 2020

**Anticipated completion date**

03 November 2020

**Funding sources/sponsors**

No funding

**Conflicts of interest****Language**

English

**Country**

Brazil

**Stage of review**

Review Ongoing

**Subject index terms status**

Subject indexing assigned by CRD

**Subject index terms**

Crizotinib; Humans; Lung Neoplasms; Receptor Protein-Tyrosine Kinases

**Date of registration in PROSPERO**

10 July 2020

**Date of first submission**

06 January 2020

**Stage of review at time of this submission**

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	No

#### Revision note

It was adjusted the two names of the first author and the last one representing the prime researcher and its supervisor. It was updated the research status. Added two collaboration authors' names. Field #28 was clarified as asked.

*The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.*

*The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.*

#### Versions

10 July 2020  
06 October 2020

#### PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

**Anexo 2 - PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol\***

Section and topic	Item No	Checklist item
<b>ADMINISTRATIVE INFORMATION</b>		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
<b>INTRODUCTION</b>		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
<b>METHODS</b>		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage

Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as $I^2$ , Kendall's $\tau$ )
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

**\* It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

**FONTE:** MOHER et al., 2015

## Anexo 3 – ROBIS-1

	Phase 2				Phase 3
	1. Study eligibility criteria	2. Identification and selection of studies	3. Data collection and study appraisal	4. Synthesis and findings	Risk of bias in the review
Signaling questions	1.1 Did the review adhere to predefined objectives and eligibility criteria?	2.1 Did the search include an appropriate range of databases/ electronic sources for published and unpublished reports?	3.1. Were efforts made to minimize error in data collection?	4.1. Did the synthesis include all studies that it should?	A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in domains 1 to 4?
	1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	3.2. Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	4.2. Were all predefined analyses reported or departures explained?	B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?
	1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	3.3. Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	4.3. Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs, and outcomes across included studies?	C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?
	1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate?	2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	3.4. Was risk of bias (or methodologic quality) formally assessed using appropriate criteria?	4.4. Was between-study variation minimal or addressed in the synthesis?	
	1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate?	2.5 Were efforts made to minimize error in selection of studies?	3.5. Were efforts made to minimize error in risk of bias assessment?	4.5. Were the findings robust, for example, as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses? 4.6. Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	
Judgment	Concerns regarding specification of study eligibility criteria	Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	Concerns regarding the synthesis	Risk of bias in the review

Fonte: WHITIN et al, 2016. p.5

## Anexo 4 - Escala de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa: Estudos de Coorte

Seleção	
1	<p><u>Representatividade da amostra na coorte exposta</u></p> <p>a) A amostra é verdadeiramente representativa da média na comunidade (o grupo deve escolher o grau de representatividade desejado). ★</p> <p>b) A amostra é relativamente representativa da média na comunidade. ★</p> <p>c) A amostra foi selecionada de um grupo de usuários (ex. enfermeiras, voluntários).</p> <p>d) Não houve descrição da origem da amostra da coorte exposta.</p>
2	<p><u>Seleção da coorte não exposta</u></p> <p>a) A coorte não exposta foi selecionada da mesma comunidade da coorte exposta. ★</p> <p>b) A seleção da coorte não exposta foi feita de diferentes origens.</p> <p>c) Não houve descrição da origem da amostra da coorte não exposta.</p>
3	<p><u>Determinação da exposição por:</u></p> <p>a) Registros confiáveis (ex. prontuários). ★</p> <p>b) Entrevista estruturada. ★</p> <p>c) Relatório de auto avaliação.</p> <p>d) Não houve descrição sobre a determinação da exposição.</p>
4	<p><u>Demonstração de que os resultados de interesse não estavam previamente determinados no início do estudo</u></p> <p>a) Sim. ★</p> <p>b) Não.</p>
Comparabilidade	
1	<p><u>Comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise</u></p> <p>a) O estudo foi controlado por: (o grupo deve selecionar o fator mais importante). ★</p> <p>b) O estudo foi controlado por um fator adicional: (o grupo deve selecionar fator de importância secundária). ★</p>
Resultados	
1	<p><u>Avaliação dos resultados</u></p> <p>a) Avaliação independente (duplo-cego, triplo-cego). ★</p> <p>b) Pareamento de registros (dados clínicos secundários). ★</p> <p>c) Relatório de auto avaliação.</p> <p>d) Não há descrição sobre a avaliação dos resultados.</p>
2	<p><u>Tempo de acompanhamento suficiente para ocorrer o resultado</u></p> <p>a) Sim (selecionar um período adequado para ocorrência do resultado de interesse). ★</p> <p>b) Não.</p>
3	<p><u>Adequação do tempo de acompanhamento da coorte</u></p> <p>a) Acompanhamento completo – todos os indivíduos foram considerados na análise. ★</p> <p>b) A perda de indivíduos durante o acompanhamento não parece introduzir vieses (bias) – pequena perda - (selecionar uma taxa de acompanhamento adequada &gt; ___%). ★</p> <p>c) Percentual de acompanhamento &lt; ___% (selecionar uma taxa de acompanhamento adequada) e sem descrição dos perdidos.</p> <p>d) Percentual de perda não declarado pelo estudo.</p>

**Fonte:** Adaptado pela autora de HARTLING et al., 2012, tradução nossa

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – Levantamento histórico do número de diagnósticos feitos no Brasil para Câncer de Pulmão, segundo o estadiamento, entre os anos de 2008 e 2017

	Estádio I	Estádio II	Estádio III	Estádio IV	Porcentagem de diagnósticos	
					ESTADIO IV	ESTADIO III e IV
2008	347	324	1878	2652	51%	87%
2009	416	350	2159	3117	52%	87%
2010	434	378	2004	3777	57%	88%
2011	516	459	2020	4450	60%	87%
2012	502	453	1899	4372	61%	87%
2013	564	505	1945	4840	62%	86%
2014	581	557	1851	4987	63%	86%
2015	571	524	1924	4900	62%	86%
2016	486	491	1751	4632	63%	87%
2017	386	408	1492	4282	65%	88%

**Fonte:** Elaboração da autora - Integrador do Registro Hospitalar do Câncer, on-line

## APÊNDICE B - Estratégias de busca de evidências em base de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE	<p>((((((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR  ((((((((((((Carcinoma, Non Small Cell Lung[Text Word]) OR  Carcinomas, Non-Small-Cell Lung[Text Word]) OR Lung  Carcinoma, Non-Small-Cell[Text Word]) OR Lung Carcinomas,  Non-Small-Cell[Text Word]) OR Non-Small-Cell Lung  Carcinomas[Text Word]) OR Nonsmall Cell Lung Cancer[Text  Word]) OR Non-Small-Cell Lung Carcinoma[Text Word]) OR Non  Small Cell Lung Carcinoma[Text Word]) OR Carcinoma, Non-  Small Cell Lung[Text Word]) OR Non-Small Cell Lung  Cancer[Text Word])) OR "Adenocarcinoma of Lung"[Mesh]) OR  ((((Adenocarcinoma of Lung[Text Word]) OR Lung  Adenocarcinomas[Text Word]) OR Lung Adenocarcinoma[Text  Word]) OR Adenocarcinoma, Lung[Text Word]) OR  Adenocarcinomas, Lung[Text Word])) OR "Adenocarcinoma in  Situ"[Mesh]) OR (((((Adenocarcinoma in Situ[Text Word]) OR  Adenocarcinoma in Situs[Text Word]) OR Situ, Adenocarcinoma  in [Text Word]) OR in Situ, Adenocarcinoma[Text Word]) OR  Preinvasive Adenocarcinoma [Text Word]) OR Preinvasive  Adenocarcinomas [Text Word])) OR "Lung Neoplasms" [Mesh])  OR (((((Lung Neoplasms[Text Word]) OR Pulmonary Neoplasms  [Text Word]) OR Neoplasm, Lung[Text Word]) OR Lung  Cancer[Text Word]) OR Cancer, Lung[Text Word]) OR Lung  Cancers[Text Word]))) AND (((("Anaplastic Lymphoma  Kinase"[Mesh]) OR (((((((Anaplastic Lymphoma Kinase[Text  Word]) OR ALK Tyrosine Kinase Receptor[Text Word]) OR NPM-  ALK[Text Word]) OR Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine  Kinase[Text Word]) OR Nucleophosmin-Anaplastic Lymphoma  Kinase[Text Word]) OR Nucleophosmin Anaplastic Lymphoma  Kinase[Text Word]) OR ALK Kinase[Text Word]) OR CD246  Antigen[Text Word])) OR "ALK protein, human" [Supplementary  Concept]) OR (((ALK protein, human[Text Word]) OR ALK  tyrosine kinase receptor precursor protein, human[Text Word]) OR  anaplastic lymphoma kinase, human[Text Word]) OR CD246  protein, human[Text Word]))) AND (((("Crizotinib"[Mesh]) OR  ((((((((Crizotinib[Text Word]) OR PF-02341066[Text Word]) OR  PF-2341066[Text Word]) OR PF 2341066 [Text Word]) OR  PF2341066[Text Word]) OR PF 02341066[Text Word]) OR  PF02341066[Text Word]) OR Xalkori[Text Word]))) AND  ((((((((((((("Carboplatin"[Mesh]) OR ((Carboplatin [Text Word])  OR Paraplatin [Text Word]) OR Paraplatine[Text Word])) OR  "Cisplatin"[Mesh]) OR (((((((Cisplatin[Text Word]) OR cis-  Platinum[Text Word]) OR cis Platinum[Text Word]) OR  Platino[Text Word]) OR Platinol[Text Word]) OR  Biocisplatinum[Text Word]) OR Platidiam[Text Word])) OR  "Paclitaxel"[Mesh]) OR (((Paclitaxel[Text Word]) OR  Anzatax[Text Word]) OR Taxol[Text Word]) OR Paxene[Text  Word]) OR Onxol[Text Word])) OR "Docetaxel"[Mesh]) OR  (((Docetaxel[Text Word]) OR Docetaxol[Text Word]) OR Taxotere  [Text Word])) OR "gemcitabine-oxaliplatin regimen"</p>	759



Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	<p>[Supplementary Concept]) OR Gemcitabine-oxaliplatin regimen [Text Word]) OR "gemcitabine triphosphate" [Supplementary Concept]) OR Gemcitabine triphosphate[Text Word]) OR "Vinorelbine" [Mesh]) OR (((Vinorelbine [Text Word]) OR Navelbine [Text Word]) OR Vinorelbine Tartrate[Text Word])) OR "Pemetrexed"[Mesh]) OR (((((Pemetrexed[Text Word]) OR MTA[Text Word]) OR Pemetrexed Disodium[Text Word]) OR Disodium, Pemetrexed[Text Word]) OR Alimta [Text Word])) OR "Drug Therapy"[Mesh]) OR (((((((((((Drug Therapy[Text Word]) OR Therapy, Drug [Text Word]) OR Drug Therapies[Text Word]) OR Therapies, Drug[Text Word]) OR Chemotherapy[Text Word]) OR Chemotherapies[Text Word]) OR Agents, Cancer Chemotherapy[Text Word]) OR Cancer Chemotherapy Agents [Text Word]) OR Cancer Chemotherapy Drugs[Text Word]) OR Chemotherapy Agents, Cancer[Text Word]) OR Chemotherapy Drugs, Cancer[Text Word]) OR Drugs, Cancer Chemotherapy [Text Word])) AND (((((((((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR randomized[Title/Abstract]) OR placebo[Title/Abstract]) OR drug therapy[MeSH Subheading]) OR randomly [Title/Abstract]) OR trial [Title/Abstract]) OR groups[Title/Abstract])) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT humans[MeSH Terms]) OR (((("Cohort Studies"[Mesh]) OR ((cohort\$[Text Word]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR epidemiologic methods))))</p>	
Embase	<p>#1 'non small cell lung cancer'/exp OR (carcinoma, AND 'non small cell' AND lung) OR (carcinomas, AND 'non small cell' AND lung) OR (lung AND carcinoma, AND 'non small cell') OR (lung AND carcinomas, AND 'non small cell') OR ('non small cell' AND lung AND carcinomas) OR (nonsmall AND cell AND lung AND cancer) OR ('non small cell' AND lung AND carcinoma) OR (non AND small AND cell AND lung AND carcinoma) OR (carcinoma, AND 'non small' AND cell AND lung) OR ('non small' AND cell AND lung AND cancer) OR 'lung adenocarcinoma'/exp OR (adenocarcinoma AND of AND lung) OR (lung AND adenocarcinomas) OR (lung AND adenocarcinoma) OR (adenocarcinoma, AND lung) OR (adenocarcinomas, AND lung) OR 'adenocarcinoma in situ'/exp OR (adenocarcinoma in AND situ) OR (adenocarcinoma in AND situs) OR situ, adenocarcinoma in OR (in AND situ, adenocarcinoma) OR preinvasive adenocarcinoma OR (preinvasive AND adenocarcinomas) OR 'lung tumor'/exp OR (lung AND neoplasms) OR (pulmonary AND neoplasms) OR (neoplasm, AND lung) OR (lung AND cancer) OR (cancer, AND lung) OR (lung AND cancers)</p> <p>#2 'anaplastic lymphoma kinase'/exp OR (anaplastic AND lymphoma AND kinase) OR (alk tyrosine AND kinase AND receptor) OR 'npm alk' OR (anaplastic AND lymphoma AND receptor AND tyrosine AND kinase) OR ('nucleophosmin anaplastic' AND lymphoma AND kinase) OR (nucleophosmin AND anaplastic AND lymphoma AND kinase) OR alk kinase OR (cd246</p>	1.554

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	<p>AND antigen) OR (alk protein, AND human) OR (alk tyrosine AND kinase AND receptor AND precursor AND protein, AND human) OR (anaplastic AND lymphoma AND kinase, AND human) OR (cd246 AND protein, AND human)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 'crizotinib'/exp OR crizotinib OR 'pf 02341066' OR 'pf 2341066' OR (pf AND 2341066) OR pf2341066 OR (pf AND 02341066) OR pf02341066 OR xalkori</p> <p>#5 'carboplatin'/exp OR carboplatin OR paraplatin OR paraplantine OR 'cisplatin'/exp OR cisplatin OR 'cis platinum' OR (cis AND platinum) OR platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam OR 'paclitaxel'/exp OR paclitaxel OR anzatax OR taxol OR paxene OR onxol OR 'docetaxel'/exp OR docetaxel OR docetaxol OR taxotere OR 'gemcitabine triphosphate'/exp OR (gemcitabine AND triphosphate) OR ('gemcitabine oxaliplatin' AND regimen) OR 'vinorelbine tartrate'/exp OR vinorelbine OR navelbine OR vinorelbine tartrate OR 'pemetrexed'/exp OR mta OR pemetrexed disodium OR disodium, pemetrexed OR alimta OR 'drug therapy'/exp OR (drug AND therapy) OR (therapy, AND drug) OR (drug AND therapies) OR (therapies, AND drug) OR chemotherapy OR chemotherapies OR (agents, AND cancer AND chemotherapy) OR (cancer AND chemotherapy AND agents) OR (cancer AND chemotherapy AND drugs) OR (chemotherapy AND agents, AND cancer) OR (chemotherapy AND drugs, AND cancer) OR (drugs, AND cancer AND chemotherapy) OR 'chemotherapy'/exp OR 'cancer chemotherapy'</p> <p>#6 #3 AND #4 AND #5</p> <p>#7 #6 AND ('cancer model'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'drug dose comparison'/de OR 'in vivo study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 1 clinical trial (topic)'/de OR 'phase 2 clinical trial (topic)'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'preclinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de OR 'study design'/de)</p>	
Cochrane	<p>#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees</p> <p>#2 (Carcinoma, Non Small Cell Lung):ti,ab,kw OR (Carcinomas, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw OR (Lung Carcinoma*, Non-Small-Cell):ti,ab,kw OR (Non-Small-Cell Lung Carcinomas):ti,ab,kw</p> <p>#3 (Nonsmall Cell Lung Cancer):ti,ab,kw OR (Non-Small-Cell Lung Carcinoma):ti,ab,kw OR (Non Small Cell Lung Carcinoma):</p>	136

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	<p>ti,ab,kw OR (Carcinoma, Non-Small Cell Lung):ti,ab,kw OR (Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Adenocarcinoma of Lung] explode all trees</p> <p>#5 (Adenocarcinoma of Lung): ti,ab,kw OR (Lung Adenocarcinoma*): ti,ab,kw OR (Adenocarcinoma*, Lung):ti,ab,kw</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Adenocarcinoma in Situ] explode all trees</p> <p>#7 (Adenocarcinoma in Situ*):ti,ab,kw OR (Situ, Adenocarcinoma in):ti,ab,kw OR (in Situ, Adenocarcinoma):ti,ab,kw OR (Preinvasive Adenocarcinoma*):ti,ab,kw</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees</p> <p>#9 (Lung Neoplasm*):ti,ab,kw OR (Pulmonary Neoplasm*):ti,ab,kw OR (Neoplasm, Lung):ti,ab,kw OR (Lung Cancer*):ti,ab,kw OR (Cancer, Lung):ti,ab,kw</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Anaplastic Lymphoma Kinase] explode all trees</p> <p>#11 (Anaplastic Lymphoma Kinase):ti,ab,kw OR (ALK Tyrosine Kinase Receptor): ti,ab,kw OR (NPM-ALK):ti,ab,kw OR (Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase): ti,ab,kw OR (Nucleophosmin-Anaplastic Lymphoma Kinase):ti,ab,kw</p> <p>#12 (Nucleophosmin Anaplastic Lymphoma Kinase): ti,ab,kw OR (ALK Kinase):ti,ab,kw OR (CD246 Antigen):ti,ab,kw OR (ALK protein, human):ti,ab,kw OR (ALK tyrosine kinase receptor precursor protein, human): ti,ab,kw</p> <p>#13 (anaplastic lymphoma kinase, human):ti,ab,kw OR (CD246 protein, human):ti,ab,kw</p> <p>#14 {OR #1-#9} AND {OR #10-#13}</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Crizotinib] explode all trees</p> <p>#16 (Crizotinib):ti,ab,kw OR (PF-02341066):ti,ab,kw OR (PF-2341066):ti,ab,kw OR (PF 2341066):ti,ab,kw OR (PF2341066):ti,ab,kw</p> <p>#17 (PF 02341066):ti,ab,kw OR (PF02341066):t i,ab,kw OR (Xalkori):ti,ab,kw</p> <p>#18 MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees</p> <p>#19 (Carboplatin):ti,ab,kw OR (Paraplatin):ti,ab,kw OR (Paraplatine) :ti,ab,kw</p> <p>#20 MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees</p> <p>#21 (Cisplatin):ti,ab,kw OR (*Platinum):ti,ab,kw OR (Platino*):ti,ab,kw OR (Platidiam):ti,ab,kw</p> <p>#22 (Biocisplatinum):ti,ab,kw</p> <p>#23 MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees</p> <p>#24 (Paclitaxel):ti,ab,kw OR (Anzatax):ti,ab,kw OR (Taxol):ti,ab,kw OR (Paxene):ti,ab,kw OR (Onxol):ti,ab,kw</p> <p>#25 MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees</p> <p>#26 (Docetax*): ti,ab,kw OR (Taxotere):ti,ab,kw</p> <p>#27 (Gemcitabine*):ti,ab,kw</p> <p>#28 MeSH descriptor: [Vinorelbine] explode all trees</p> <p>#29 (Vinorelbine):ti,ab,kw OR (Navelbine):ti,ab,kw OR (Vinorelbine Tartrate):ti,ab,kw</p>	

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	<p>#30 MeSH descriptor: [Pemetrexed] explode all trees            #31 (Pemetrexed):ti,ab,kw OR (MTA):ti,ab,kw OR (Pemetrexed Disodium):ti,ab,kw OR (Disodium, Pemetrexed):ti,ab,kw OR (Alimta):ti,ab,kw            #32 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees            #33 (Drug Therapy):ti,ab,kw OR (Therapy, Drug):ti,ab,kw OR (Drug Therapies):ti,ab,kw OR (Therapies, Drug):ti,ab,kw OR (Chemotherap*):ti,ab,kw            #34 (Agents, Cancer Chemotherapy):ti,ab,kw OR (Cancer Chemotherapy Agent*):ti,ab,kw OR (Cancer Chemotherapy Drug*):ti,ab,kw OR (Chemotherapy Agents, Cancer):ti,ab,kw OR (Chemotherapy Drugs, Cancer):ti,ab,kw            #35 #14 AND {OR #15-#17} AND {OR #18-#34}</p>	
Lilacs	<p>tw:((tw:(tw:((tw:((mh:(carcinoma pulmonar de células não pequenas)) OR (mh:(adenocarcinoma de pulmão)) OR (mh:(adenocarcinoma in situ)) OR (mh:(neoplasias pulmonares)) OR (tw:(tw:((tw:(carcinoma, non small cell lung)) OR (tw:(carcinomas, non-small-cell lung)) OR (tw:(lung carcinoma, non-small-cell)) OR (tw:(lung carcinomas, non-small-cell)) OR (tw:(non-small-cell lung carcinomas)) OR (tw:(nonsmall cell lung cancer)) OR (tw:(non-small-cell lung carcinoma)) OR (tw:(non small cell lung carcinoma)) OR (tw:(carcinoma, non-small cell lung)) OR (tw:(non-small cell lung cancer)) OR (tw:(adenocarcinoma of lung)) OR (tw:(lung adenocarcinomas)) OR (tw:(lung adenocarcinoma)) OR (tw:(adenocarcinoma, lung)) OR (tw:(adenocarcinomas, lung)) OR (tw:(adenocarcinoma in situ)) OR (tw:(adenocarcinoma in situs)) OR (tw:(situ, adenocarcinoma in)) OR (tw:(in situ, adenocarcinoma)) OR (tw:(preinvasive adenocarcinoma)) OR (tw:(preinvasive adenocarcinomas)) OR (tw:(lung neoplasms)) OR (tw:(pulmonary neoplasms)) OR (tw:(neoplasm, lung)) OR (tw:(lung cancer)) OR (tw:(cancer, lung)) OR (tw:(lung cancers)))))) AND (tw:((tw:(anaplastic lymphoma kinase)) OR (tw:(alk tyrosine kinase receptor)) OR (tw:(npm-alk)) OR (tw:(anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase)) OR (tw:(nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase)) OR (tw:(nucleophosmin anaplastic lymphoma kinase)) OR (tw:(alk kinase)) OR (tw:(cd246 antigen)) OR (tw:(alk protein, human)) OR (tw:(alk tyrosine kinase receptor precursor protein, human)) OR (tw:(anaplastic lymphoma kinase, human)) OR (tw:(cd246 protein, human)) OR (mh:(quinase do linfoma anaplásico)))))) AND (tw:(tw:((mh:(crizotinibe)) OR (tw:(crizotinib)) OR (tw:(pf-02341066)) OR (tw:(pf-2341066)) OR (tw:(pf 2341066)) OR (tw:(pf2341066)) OR (tw:(pf 02341066)) OR (tw:(pf02341066)) OR (tw:(xalkori)))) AND (tw:(tw:((mh:(carboplatina)) OR (mh:(cisplatino)) OR (mh:(paclitaxel)) OR (mh:(docetaxel)) OR (mh:(vinorelbina)) OR (mh:(pemetrexede)) OR (mh:(quimioterapia)) OR (tw:(tw:((tw:(carboplatin)) OR (tw:(paraplatin)) OR (tw:(paraplatine)) OR (tw:(cisplatin)) OR (tw:(cis-platinum)) OR (tw:(cis platinum)) OR (tw:(platino)) OR (tw:(platinol)) OR</p>	2

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	(tw:(biocisplatinum)) OR (tw:(platidiam)) OR (tw:(paclitaxel)) OR (tw:(anzatax)) OR (tw:(taxol)) OR (tw:(paxene)) OR (tw:(onxol)) OR (tw:(docetaxel)) OR (tw:(docetaxol)) OR (tw:(taxotere)) OR (tw:(gemcitabine-oxaliplatin regimen)) OR (tw:(gemcitabine triphosphate )) OR (tw:(vinorelbine)) OR (tw:(navelbine)) OR (tw:(vinorelbine tartrate)) OR (tw:(pemetrexed)) OR (tw:(mta)) OR (tw:(pemetrexed disodium)) OR (tw:(disodium, pemetrexed)) OR (tw:(alimta)) OR (tw:(drug therapy)) OR (tw:(therapy, drug)) OR (tw:(drug therapies)) OR (tw:(therapies, drug)) OR (tw:(chemotherapy)) OR (tw:(chemotherapies)) OR (tw:(agents, cancer chemotherapy)) OR (tw:(cancer chemotherapy agents)) OR (tw:(cancer chemotherapy drugs)) OR (tw:(chemotherapy agents, cancer)) OR (tw:(chemotherapy drugs, cancer)) OR (tw:(drugs, cancer chemotherapy)))))))))	

Fonte: Elaborado pela autora

### APÊNDICE C - Motivos de exclusão dos estudos na FASE II de seleção

Estudos excluídos	Razão da Exclusão
Zhao et al., 2015 <sup>1</sup> Milos et al., 2018 <sup>2</sup>	Estudos publicados em idioma diferente do estabelecido na metodologia  1 – Estudo em chinês 2 – Estudo em Tcheco
DiBonaventura et al., 2016 Zhang et al., 2016 Blackhall et al., 2014	Estudos não contemplavam os desfechos determinados no PICO
Cui et al., 2015 Davis et al., 2018 Del Valle; Chang, 2019 Duruiseaux et al., 2017 El Din; Ramsy, 2017 Gobbini et al., 2019 Kayaniyil et al., 2016 Martin et al., 2018 Liu et al., 2019 Xing et al., 2019 Yang et al., 2019	Estudos sem braço controle, em divergência do determinado no PICO
Shaw et al., 2013 EUCTR, B.G, 2010 Kim et al., 2012 USA - Nacional Clinical Trial [NCT01639001], 2012 Davis; Kaye; Tyer, 2015 Alan et al., 2015 Britschgiet et al., 2017 Davis et al., 2017 Rangachari et al., 2017 Nishio et al., 2018 Jahanzeto et al., 2018 Choi et al., 2019 Huang et al., 2019 Cadranel et al., 2018	Tipos de estudos diferentes dos selecionados para a revisão e estabelecidos no PICO

**Fonte:** Elaborado pela autora.

**APÊNDICE D – ARTIGO****Revista: Target Oncology Journal****4.036 (2019) Impact factor / 3.463 (2019) Five-year impact factor****Crizotinib versus conventional chemotherapy in first-line treatment for ALK-positive lung cancer: A systematic review and meta-analysis****Cruz, Barbara Delano<sup>1</sup>; Barbosa, Mariana Michel<sup>2</sup>; Torres, Lucas Lima<sup>3</sup>; Azevedo, Pamela Santos<sup>4</sup>; Silva, Vânia Eloisa de Araújo<sup>5</sup>; Alvares-Teodoro, Juliana<sup>6</sup>**

**1,3,4,6** – Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

**2** – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Governo Federal, Brasil

**5** – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, PUC Minas, Brasil.

**1:** [bdelanocruz@yahoo.com.br](mailto:bdelanocruz@yahoo.com.br) – <https://orcid.org/0000-0002-4106-7768>

**2:** [marianamichelbarbosa@gmail.com](mailto:marianamichelbarbosa@gmail.com) – <https://orcid.org/0000-0003-1465-9167>

**3:** [lukaslimat@gmail.com](mailto:lukaslimat@gmail.com) – <https://orcid.org/0000-0002-7770-4597>

**4:** [pamela.azevedo43@gmail.com](mailto:pamela.azevedo43@gmail.com) – <https://orcid.org/0000-0002-1947-6290>

**5:** [vaniaearaujo@gmail.com](mailto:vaniaearaujo@gmail.com) – <https://orcid.org/0000-0002-0345-8522>

**6:** [jualvares@gmail.com](mailto:jualvares@gmail.com) – <https://orcid.org/0000-0002-0210-0721>

**Author Contributions:**

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Barbara Delano Cruz, Mariana Michel Barbosa, Lucas Lima Torres, Pamela Santos Azevedo, Vânia Eloisa de Araujo e Juliana Alvares-Teodoro. The first draft of the manuscript was written by Barbara Delano Cruz and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

BDC contributed with the original idea, conceptualization of the study, investigation, data curation, formal analysis, methodology, project management, software, validation, supervision, writing-review and editing. MMB contributed with data curation, methodology, formal analysis, supervision, writing-review and editing. LLT contributed to research, software, validation. PSA contributed to the investigation, software, methodology, validation. VEAS contributed to the investigation, software, methodology, validation. JAT contributed to data curation, formal analysis, investigation, methodology, project management, validation, supervision, writing, reviewing and editing.

**Declarations**

**Funding** No external funding was used in the preparation of this manuscript.

**Conflicts of Interest** None of the authors or collaborators have conflicts of interest that might be relevant to the contents of this manuscript.

**Ethics Approval** Not applicable.

**Consent to Participate** Not applicable.

**Consent for Publication** Not applicable.

**Availability of Data and Material** Not applicable.

**Code Availability** Not applicable.



## **Abstract**

**Background:** Lung cancer (LC) is the most incident type and the main cause of death from malignant neoplasms in the world. One of the most recent discoveries in the context of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) was the mutation of the anaplastic lymphoma kinase receptor (ALK). This mutation is found in only 2% to 5% of NSCLC, and crizotinib was the first drug discovered for its first-line treatment.

**Objective:** Conduct a systematic review and meta-analysis, to estimate the magnitude of the outcomes of using crizotinib for the treatment of advanced or metastatic NSCLC ALK + patients compared to traditional cytotoxic chemotherapy.

**Methods:** Conduct a systematic review with meta-analysis of Randomized Clinical Trials (RCT) and observational cohort studies published in the main electronic databases, with the analyzed outcome: Overall Survival (OS), and Progression-free Survival (PFS). PRISMA recommendations was followed and the protocol was registered in PROSPERO records by the number: CRD42020164482.

**Results:** From 2504 publications identified in the literature, only 8 publications referring to 7 studies met the selection criteria; high heterogeneity was identified between the studies, with a significant gain on PFS (HR 0.38; 95% CI: 0.30 - 0.49;  $p < 0.00001$ ) not showing, however, significant gain on OS (HR 0.68; 95% CI: 0.43 - 1.08;  $p = 0.10$ ).

**Conclusion:** The study highlighted and confirmed the effectiveness of crizotinib in patients with NSCLC with genetic alterations of ALK. Crizotinib showed remarkable effects on the outcome of advanced PFS NSCLC with ALK fusion, as previously reported, however, with no increase in overall survival.

## Introduction

The World Health Organization (WHO) estimates that one in five men and one in six women worldwide will develop cancer during their lifetime, and that one in eight men and one in 11 women will die from referred disease (Union for International Cancer Control - UICC, 2018). In this way, cancer has become "the main global public health problem" and "is among the top four causes of premature death in most countries" (INCA, 2020).

Among the estimated 18.1 million new cancer cases in the world and 9.6 million cancer deaths in 2018, Lung Cancer (LC) is the most diagnosed type (11.6% of the total cases) and the main cause of death (18.4% of total cancer deaths) when considering both genders (BRAY et al., 2018).

However, Lung Cancer is not a single disease, as it has important histological and genetic variations. It is currently divided into two main types: Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (80%) and Small Cell Lung Cancer (SCLC) (20%). The WHO further subdivides the NSCLC into three main subtypes: adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and large cell carcinoma (ZHENG et al., 2016; DUMA; SANTANA-DAVILA; MOLINA, 2019).

The treatment of advanced NSCLC is evolving rapidly, bringing better expectations of clinical prognosis as new target therapies and monoclonal antibodies, aimed at modulating the immune system are being developed and made available (MOLDAVER et al., 2019).

One of the most recent discoveries in the genetic alterations context of the NSCLC, which occurred in 2007, was the mutation of the anaplastic lymphoma kinase receptor (ALK). Many variants of the rearrangements of the ALK gene have been discovered and researched, identifying that they have clinical and pathological importance and are associated with malignant tumor growths in the NSCLC. The first drug to treat NSCLC originated by the EML4-ALK rearrangement was crizotinib, a tyrosine kinase inhibitor capable of blocking the site of action and inhibiting the

transmission of tumor replication intracellular signals. Crizotinib was marked by its first approval in 2011 by the American regulatory agency Food and Drug Administration - FDA.

Within the context previously presented for the LC scenario and although the occurrence of the ALK mutation is considered low, being found in only 2% to 5% of the diagnosed NSCLC, the high number of lung cancer patients makes EML4-ALK an important genetic biomarker (SHAW et al., 2013).

In order to corroborate for the practice of evidence-based medicine, a systematic review with meta-analysis was conducted in the interest of to synthesize the scientific evidence regarding the use of crizotinib for the first line treatment of advanced or metastatic NSCLC for patients with rearrangement of the fusion type

## **Methods**

### **Search Strategy and Study Identification**

The criteria of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Cochrane) methodological guide were followed. The research registration was submitted and accepted on the *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) platform under the protocol: CRD42020164482.

Articles were searched from inception to April 2020 and it was carried out in the MEDLINE databases via PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica dataBASE), Cochrane Library and LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature). A manual scrutiny was carried out on all references of the included studies, in addition to searches on the bases of clinicaltrials.gov, EU clinical trials, the records of clinical studies in Brazil - Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) and WHO Clinical Trials (Moher D, Booth A, Stewart L, 2014; Stewart L, Moher D, Shekelle P., 2012; Page, M. J., Shamseer, L., & Tricco, A. C., 2018).

It was searched the words crizotinib, cisplatin, carboplatin, etoposide, mitomycin C, vinblastine, vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, bevacizumab, alone or in combination as a structured search, and for those, descriptors were used that included a combination of keywords, synonyms, controlled descriptors: Health Sciences Descriptors (DECs) and Medical Subject Heading (MeSH), free terms, truncated terms and planned text according to each type of database. In the PubMed and EMBASE databases, the controlled descriptors MeSH and Emtree were used, respectively, in order to locate and retrieve all relevant evidence available.

Our study protocol strictly followed the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systemic Review and Meta-Analysis (PRISMA) statement. (LIBERATI et al., 2009; MOHER et al., 2015).

### **Selection Criteria and Abstract Screening**

All retrieved studies were imported into EndNote, and the duplicates were eliminated. Then, the selected studies were placed in Rayyan QCRI®, and two independent and blind reviewers screened the titles and abstracts of all articles. If the full text of the selected the article was read. In cases of conflicts, they were resolved by a third independent reviewer (OUZZANI *et al.*, 2016).

Studies were eligible if fulfilled the criteria as randomized clinical studies or observational cohort studies and had assessed the efficacy and effectiveness of crizotinib as monotherapy in patients with NSCLC with *ALK* fusions. The studies would be excluded from the systematic review if they were not in accordance with the following characteristics: a) lung cancer, b) first line treatment for stage III and IV, c) had a comparator arm with chemotherapy, d) were RCT or observational cohort studies.

Trials in more than one database were counted as duplicates, however publications other than the same trial were counted as one unit and two reports

## Full-Text Screening and Data Extraction

The extracted characteristics and qualitative information from the studies as their outcomes data were: first author, year of publication, identification data of the study, publication language, type of study design, location, whether or not included in the systematic review and meta-analysis, with description of the exclusion criteria and characteristics of the patients (gender, age, performance status, smoking history, histology, disease stage), as well as general characteristics of the trials (design, inclusion and exclusion criteria, treatments of the intervention and control groups, evaluated outcomes) and their results. results of the trials were reported according to the outcome (primary or secondary) The data extraction were made by three independent and blinded reviewers (HIGGINS et al., 2020).

## Data Analysis

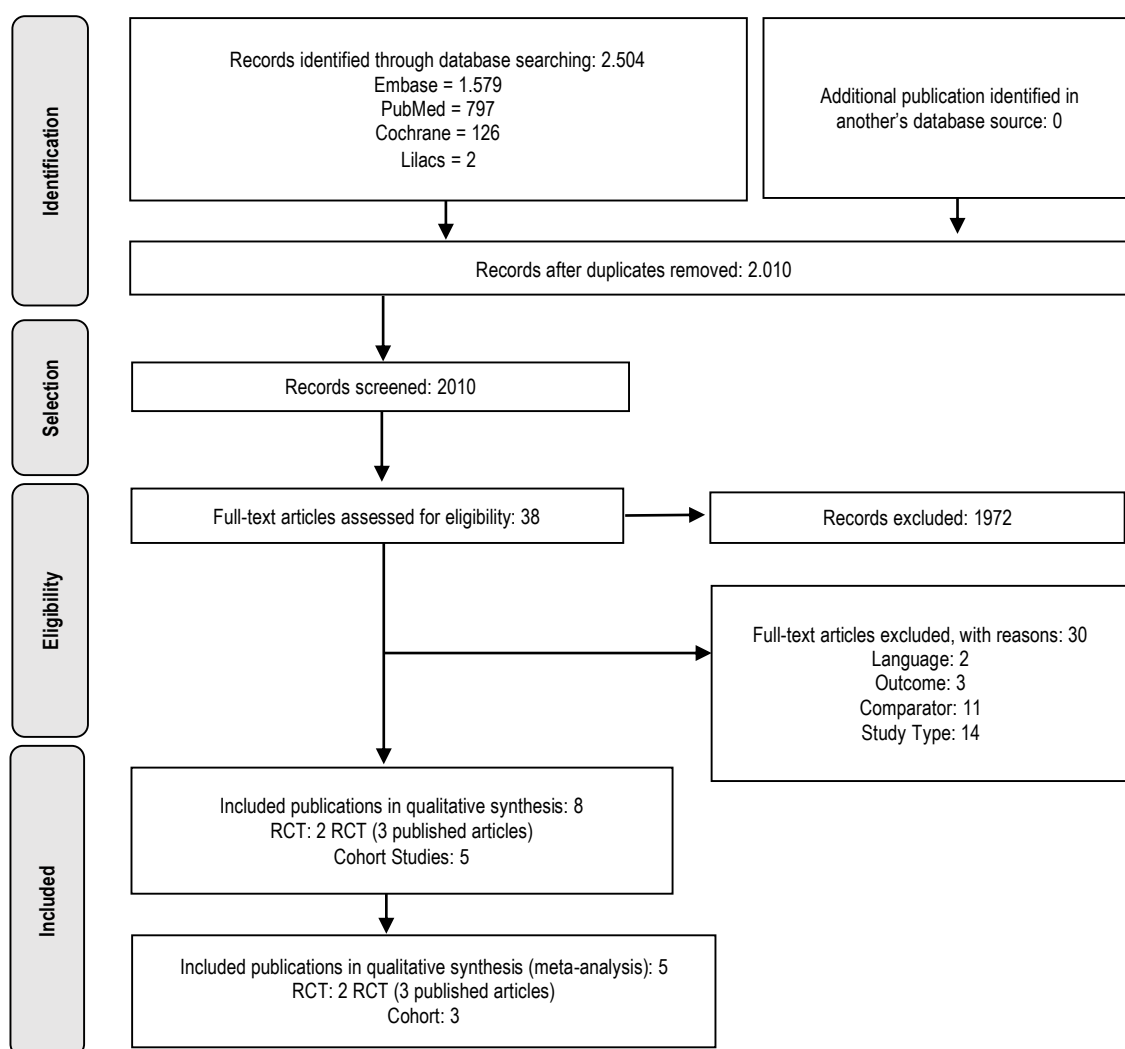
Statistical analyses were performed using RevMan software (Review Manager), version 5.3. For continuous variables, the results were expressed in HR with their respective 95% Confidence Intervals (CI) extracted directly from each original study (Cochrane Collaboration Software). To evaluate the heterogeneity between the included studies, the  $I^2$  statistic was performed, as this was the form of evaluation and guarantee that the percentage of the total variation between the studies cannot be attributed to chance. We classified the heterogeneity across the studies as low if  $25\% < I^2 \leq 50\%$ , moderate if  $50\% < I^2 \leq 75\%$ , and high if  $I^2 > 75$ . Publication bias would be analyzed using funnel plots, but this statistical method is recommended to a number of 10 studies or more, so this is a limitation of these study (HIGGINS et al., 2020).

## Results

The predefined search strategy identified 2.504 potential publications. After removing the duplicate studies (n = 494), the eligibility criteria established were applied to the titles and abstracts of the resulting search (n = 2,010), leaving 38 articles considered relevant for reading in full. In Phase II of the selection, of the 38 articles read in full, 30 were excluded for not meeting the following eligibility criteria: language

(n = 2), one in Czech and one in Chinese; outcomes different from those determined (n = 3); absence of comparator arm as established by PICO (n = 11); and study design out of the stipulated to carry out this systematic review and meta-analysis (n = 14).

### PRISMA flowchart with the results of the search for systematic review and selection of eligible studies



## Characteristics of the sample population of the studies included in the systematic review

Study	Chen et al., 2017	Cui et al., 2016	Jin et al., 2018	Tsimafeyeu et al., 2019	Zhou et al., 2018	Solomon et al., 2014	Wu et al., 2018					
Study Type	Cohort	Cohort	Cohort	Cohort	Cohort	RCT	RCT					
Sample summary	ALK+ <sup>a</sup> N=97 CR: 52 – Chemo: 36 n (%)	CR N=30 n (%)	Chemo N=50 n (%)	ALK+ <sup>a</sup> N=83 CR: 33 - Chemo:50 n (%)	CR N=96 n (%)	Chemo N=53 n (%)	CR N=32 n (%)	Chemo N=41 n (%)	CR N=172 n (%)	Chemo N=171 n (%)	CR N=104 n (%)	Chemo N=103 n (%)
Age in years												
Median	-	58	52	50	-	-	53,3	49,6	52	54	48	50
Interval	-	37-83	26-72	23-79	-	-	30-73	23-71	22-76	19-78	24-67	23-69
Genre												
Male	52 (53,1)	15 (50)	23 (46)	36 (43,4)	40 (42)	21 (40)	19 (59,4)	17 (41,46)	68 (40)	63 (37)	50 (48,1)	43 (41,7)
Female	45 (45,9)	15 (50)	27 (54)	47 (56,6)	56 (58)	32 (60)	13 (40,6)	24 (58,54)	104 (60)	108 (63)	54 (51,9)	60 (58,3)
ECOG												
0 ou 1	-	29 (97)	48 (96)	-	-	-	30 (93,8)	39 (95,12)	161 (94)	163 (95)	100 (96,2)	99 (96,1)
2	-	1 (3)	2 (4)	-	-	-	2 (6,2)	2 (4,88)	10 (6)	8 (5)	4 (3,8)	4 (3,9)
Smoking Status												
Never smoked	69 (70,4)	23 (77)	36 (72)	51 (64,4)	76 (79)	36 (64)	19 (59,4)	30 (73,17)	106 (62)	112 (65)	78 (75)	72 (69,9)
Former smokers	-	-	-	c	9 (10)	8 (15)	c	c	56 (33)	54 (32)	19 (18,3)	22 (21,4)
Current Smokers	28(28,6)	7 (23) <sup>2</sup>	14 (28) <sup>2</sup>	32 (38,6) <sup>c</sup>	7 (7) <sup>b</sup>	11 (21)	13 (40,6) <sup>c</sup>	11 (26,83) <sup>c</sup>	10 (6)	5 (3)	7 (6,7)	9 (8,7)
Disease Stage												
IIIB	33 (34,7)	1 (3)	5 (10)	7 (8,4)	12 (12,5)	2 (4)	6 (18,8)	8 (19,51)	4 (2)	3 (2)	13 (12,5)	7 (6,8)
IV	64 (65,3)	29 (97)	45 (90)	76 (91,6)	84 (87,5)	54 (96)	26 (81,2)	33 (80,49)	168 (98)	168 (98)	91 (87,5)	96 (93,2)
Histologic characteristic of tumor												
Adenocarcinoma	89 (90,8)	-	-	77 (92,8)	91 (95)	51 (96)	-	-	161 (94)	161 (94)	100 (96,2)	101 (98,1)
Nonadenocarcinoma <sup>1</sup>	8 (8,2)	-	-	6 (7,2)	5 (5)	2 (4)	-	-	11 (6)	10 (6)	4 (3,8)	2 (1,9)
Detection Test - ALK	FISH Vysis Alk - Kit	IHC – Clone D5F3	IHC – Clone D5F3	FISH / IHC/ PCR Não especifica clone ou kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit	FISH Vysis Alk - Kit
Follow up time (median)	27,3 months	25 months	23.6 months (1.2-66.9 meses)	15 months	30,2 months	46 months	25 months					

CR: Crizotinib; Chemo: Chemotherapy 1: Non-adenocarcinoma histology involves the other histologies found in NSCLC such as: squamous cell carcinoma, large cell carcinoma, and mixed and / or rare histologies. 2: The CUI study, 2016; subdivides the classification of smokers by the number of cigarette packs smoked per year: ≤10 packages-year and > 10 packages-year, for the table the two classifications were grouped into smokers. But to keep in mind that the values are: Crizotinib (≤10 packages-year: 1 (3) and > 10 packages-year: 6 (20)) and Chemotherapy (≤10 packages-year: 5 (10) and > 10 packages -year: 9 (18)). a: does not subdivide the sample population by experimental arm and comparator arm; b: the tobacco consumption profile of 4 patients (4%) in this group is not known; c: in the study Zhou, 2018 and Jin, 2018 patients who were smokers or ex-smokers were added to the same group; d: in the Zhou study, 2018 patients with performance status 0 and 1 were grouped in the same group.

### Characteristics and outcomes of clinical trials included in the systematic review

Randomized Clinical Trial	Author, Year	Phase	Treatments Groups	Number of patients	Outcomes				Funding
					Overall Survival		Progression-free Survival		
					Median (month)	HR	Median (month)	HR	
<b>PROFILE 1014</b>	Solomon et al., 2014; Solomon et al., 2018	III	Crizotinib 250mg - orally - twice daily	172	59,8 months (CI 95%: 46,6 - NR)	0,760 (CI 95%: 0,548 – 1,053) p=0,0978 <sup>1</sup>	10,9 months (CI 95%: 8,3 - 13,9)	0,45 (CI 95%: 0,35 – 0,60) p < 0,001	Pfizer Inc.
			Intravenous chemotherapy with a platinum combination scheme (Cisplatin 75mg / m <sup>2</sup> or Carboplatin AUC 5-6mg / min / ml) with pemetrexede 500mg / m <sup>2</sup> every 3 weeks for a minimum of 6 cycles	171	19,2 months (CI 95%: 13,6 - NR)		0,346 (CI 95%: 0,081 – 0,718) <sup>2</sup>		
<b>PROFILE 1029</b>	Wu et al., 2018	III	Crizotinib 250mg - orally - twice daily	104	28,5 months (CI 95%: 26,4 – NR)	0,897 (CI 95%: 0,556 – 1,445) p=0,33	11,1 months (CI 95%: 8,3 – 12,6)	0,402 (CI 95%: 0,286 – 0,565) p < 0,001	Pfizer Inc.
			Intravenous chemotherapy with a platinum combination scheme (Cisplatin 75mg / m <sup>2</sup> or Carboplatin AUC 5-6mg / min / ml) with pemetrexede 500mg / m <sup>2</sup> every 3 weeks for a minimum of 6 cycles	103	27,7 months (CI 95%: 23,9 – NR)		6,8 meses (CI 95%: 5,7 – 7,0)		

Addendum:

95% CI; NR; AT; AUC = Area under the curve; Area under the curve

HR = Hazard ratio; or risk ratio

<sup>1</sup>: HR of overall survival without crossover adjustment; <sup>2</sup>: HR of overall survival with crossover adjustment



## Characteristics and outcomes of observational studies included in the systematic review

Author, Year	Treatments Groups	Number of patients	Outcomes				Funding
			Overall Survival		Progression-free Survival		
			Median (month)	HR	Median (month)	HR	
Chen et al., 2017	Crizotinib 250mg - orally - twice daily	52	NA	NA	17,6 months	0,487 (CI 95%: 0,255 – 0,932) p=0,030	NA
	Quimioterapia (não especifica qual quimioterapia foi usada)	36			4,8 months		
Cui et al., 2016	Crizotinib 250mg - orally - twice daily/ continuous	30	NA	NA	13,3 months (CI 95%: 6,5 - 20,0)	0,20 (CI 95%: 0,11 – 0,36) p<0,001	Content Ed Net, Shanghai Co. Ltd
	Intravenous chemotherapy based on a combination of platinum (cisplatin 75mg / m <sup>2</sup> or carboplatin AUC 5-6mg / ml / min) with: pemetrexede 500mg / m <sup>2</sup> , docetaxel 75mg / m <sup>2</sup> or gemcitabine 1250mg / m <sup>2</sup> (D1 and D8) - cycles of 21/21 days	50			5,4 months (CI 95%: 4,4 - 6,5)		
Jin et al., 2018	Crizotinib 250mg - orally - twice daily/ continuous	33	NA	0,279 (CI 95%: 0,107 – 0,727) p < 0,05	18,5 months (CI 95%: 12,4 - 24,6)	0,345 (CI 95%: 0,201 – 0,594) p< 0,001	Wu Jie Ping Medical Foundation
	Combination-based intravenous chemotherapy: Pemetrexede 500mg / m <sup>2</sup> + CDDP 25mg / m <sup>2</sup> D1-D3; Pemetrexede 500mg / m <sup>2</sup> + Carboplatin AUC 5mg / ml / min D1; Docetaxel 75mg / m <sup>2</sup> D1 + a platinum (CDDP or cisplatin, does not specify the dosage and range of this medication); Gemcitabine 1000mg / m <sup>2</sup> D1 and D8 - all regimens are: 21/21 days and 4 to 6 cycles	50			4,9 months (CI 95%: 2,8 - 7,1)		
Zhou et al., 2018	Crizotinib 250mg - orally - twice daily/ continuous	32	NA	NA	16,1 months (CI 95%: 12,7 – 19,4)	NA	China National Natural Science Foundation, China State Scholarship Fund and Health Project Family Planning and Zhejiang Province Commission, China
	Intravenous chemotherapy based on a combination of platinum and pemetrexed	28			6,0 months (CI 95%: 3,6 – 8,4)		
	Intravenous chemotherapy based on a combination of platinum without pemetrexede	12			2,9 months (CI 95%: 1,6 – 4,1)		
Tsimafeyeu et al., 2019	Crizotinib 250mg - orally - twice daily	96	31,0 months (CI 95%: 28,5 - 33,5)	NA	NA	NA	NA
	Intravenous chemotherapy based on a combination of platinum (cisplatin or carboplatin) with: pemetrexed, paclitaxel, Etoposide or gemcitabine	53	15,0 months (CI 95%: 9,0 – 21,0)				

HR = Hazard ratio; or risk ratio

Addendum: 95% CI: 95% confidence interval; NA: not applicable; AUC = Area under the curve; Area under the curve; CDDP: Cisplatin

### **Primary outcome: Progression-free survival**

For the outcome of progression-free survival, it was possible to statistically analyze five of the seven studies selected for presenting data expressed in HR. The result of the meta-analysis was obtained from 391 patients treated with crizotinib (experimental group) and 419 with conventional chemotherapy (control group).

The meta-analysis of these studies indicated that there was a statistically significant difference between the experimental and control groups for the outcome of progression-free survival, favoring the group of patients who used crizotinib, with a reduction in the risk of progression or death by any cause of 62% (HR = 0.38; 95% CI: 0.30-0.49) in relation to the control arm, and this reduction was statistically significant ( $p < 0.001$ ).

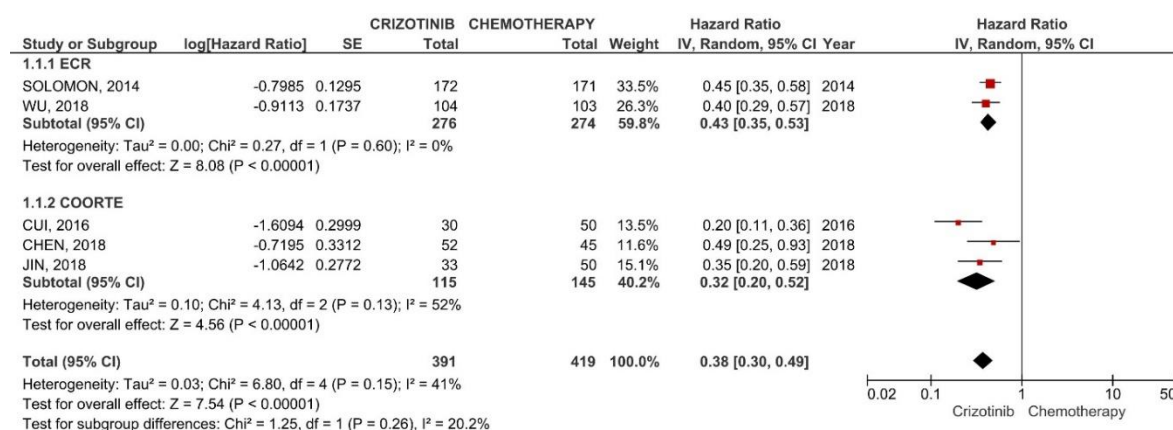
As a limitation of this meta-analysis, the result showed moderate heterogeneity ( $I^2 = 41\%$ ); however, it was statistically significant, may be due to both clinical and methodological factors, since studies with different designs (RCT and cohorts) were added; however, it is not believed that this heterogeneity is due to the sample population, since criteria, such as age range and gender distribution, were well distributed among the groups, as assessed and described in table 11 where, as the studies presented a range of age and proportion of similar genders.

When evaluating the subgroup by type of study included in the analysis, it was identified that the heterogeneity measured for the RCT was  $I^2 = 0\%$  ( $p = 0.60$ ), being considered non-significant and an expected effect, since the characteristics of the studies are very similar, since they were conducted by the same sponsor, with inclusion criteria, randomization, allocation secrecy, central evaluation for analysis of outcomes, and similar follow-up time.

For the cohort studies, the main differences between the trial designs were considered in terms of intervals for assessing progression, number of patients allocated in each arm, chemotherapy treatment schedules used as comparator arms, justifying the moderate heterogeneity of this subgroup,  $I^2 = 52\%$ , however, not significant ( $p = 0.13$ )

A sensitivity analysis, with removal tests one by one of the studies, was conducted to identify the possible cause of the heterogeneity found in the cohort studies for the outcome of PFS. And after that analysis the study by Cui et al. (2016) was responsible for causing the increase in heterogeneity, a longer time interval between evaluations for patients on the crizotinib arm (the first being after the first treatment cycle and the subsequent ones every two cycles, considering that the cycles in this trial were 28 days); treatment scheme of the experimental arm diverging from the RCT and the others that would be continuous use of oral therapy with crizotinib; higher dose of gemcitabine (1250mg/m<sup>2</sup> - D1 and D8); docetaxel in a different scheme (75mg/m<sup>2</sup> - D1 and D8); the histology of the study patients, with adenocarcinoma only; and 75% of the population were non-smokers.

### Progression-free Survival forest plot



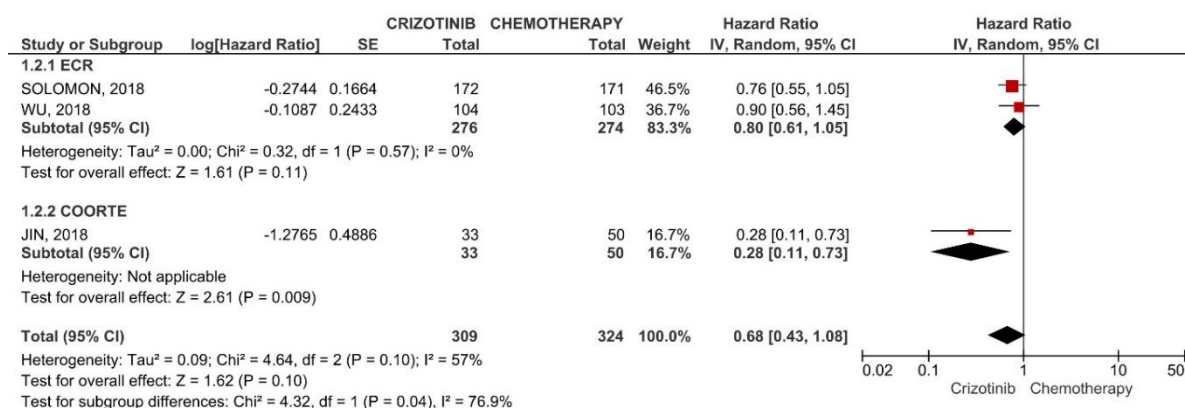
### Secondary outcome: Overall survival

Three studies were selected for the systematic review related to the overall survival outcome of patients with NSCLC *ALK* +, of which two are of the ECR type (SOLOMON et al., 2018 and WU et al., 2018), and one, observational cohort study. (JIN et al., 2018). One study was excluded from the overall survival meta-analysis because the HR survival analysis estimate was not possible, since the data were presented in median - time interval with continuous distribution (TSIMAFEYEU et al., 2019); another three studies were excluded because they did not present any data related to the OS outcome (CHEN et al., 2017; CUI et al., 2016; ZHOU et al., 2018).

The analysis of the data presented by the forest plot graph for OS, expressed in HR unifying the ECR and cohort studies, it is observed that there is a benefit trend towards the medication of the intervention arm (crizotinib); but, because it crosses the 1 interval, it cannot be said that the use of the drug will result in effective gains in overall survival

It is verified that the heterogeneity of the result of this meta-analysis is greater than desirable, because, although a value of  $I^2 = 57\%$  was found, its value of  $p = 0.10$  is higher than the stipulated ( $p < 0.05$ ); therefore, this result regarding heterogeneity is not statistically significant. When evaluating the included studies, we can see that this moderate heterogeneity is due to the methodological variation of the designs of the included studies, allowing the occurrence of bias. Performing the visual inspection assessment, a greater confidence interval of the cohort study (JIN et al., 2017) is identified with a smaller sample, thus increasing the randomization of results. When the forest plot for OS is made only with ECR, the heterogeneity becomes null, but even so the diamond goes through 1, crossing the line of no effect.

### Overall Survival forest plot

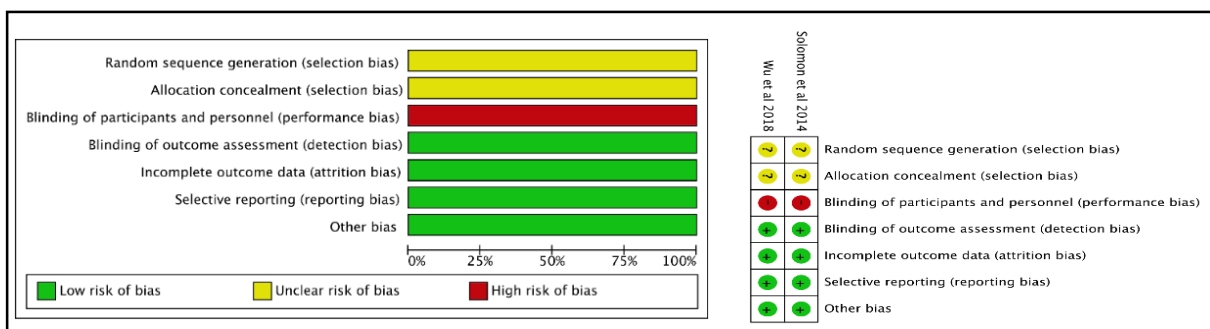


### Methodological quality assessment

The RCTs selected (SOLOMON et al., 2014; WU et al., 2018) presented the same risk of bias profile for all domains. They were characterized as uncertain for the domains of generation of the allocation sequence and allocation secrecy, high risk of bias for the blinding domain of the participants and staff, and for the following four

domains (blinding of the evaluators, incomplete outcome data, report selection of outcomes, other biases) the risk of bias was considered low.

### Risk of bias from randomized controlled trials included in the systematic review



The five cohorts included in the systematic review were also assessed for methodological quality using the Newcastle-Ottawa scale and all were classified as good methodological quality.

### Parameters for assessing the quality of included observational cohort studies, according to Newcastle-Ottawa

Studies	Selection	Comparability	Outcome	Total
Cui et al, 2016	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	Good
Chen et al, 2017	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	Good
Jin et al, 2018	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	Good
Zhou et al, 2018	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	Good
Tsimafeyeu et al, 2019	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	Good

## Discussion

Crizotinib is a tyrosine kinase inhibitor, developed as a target therapy for the ALK gene mutation, and it has already been studied in several RCT phase I, II and III for the first and second treatment lines, in addition to systematic reviews with or without meta-analysis; however, within the knowledge of publications made to date, this is the first systematic review, followed by a meta-analysis, which summarizes the scientific evidence on the use of this drug exclusively in the first line of treatment for NSCLC ALK+ (WANG et al., 2019; LI et al., 2019; FAN et al., 2018; ZHANG et al., 2018; KHAN et al., 2019; HOANG et al., 2020; DU XING et al., 2018; SOLOMON et al., 2014; WU et al., 2018, JIN et al., 2017; TSIMAFEYEU et al., 2019; CHEN et al., 2017; CUI et al., 2016; ZHOU et al., 2018).

The eligibility criteria adopted in this systematic review were quite sensitive, but resulted in high statistical heterogeneity due to the recovered observational studies. The random model was selected as a strategy to mitigate this found situation in carrying out statistical analyzes of the different subgroups (HIGGINS et al., 2020).

The data obtained in the meta-analysis indicated, with statistical significance results, that crizotinib is effective and efficient for the treatment of advanced or metastatic NSCLC, in situations where a mutation of the ALK gene is present, when it's considered the free survival progression outcome (HR 0.38; 95% CI: 0.30-0.49;  $p < 0.001$ ). These results are aligned with other systematic reviews and meta-analyzes identified during a literature search (WANG et al., 2019; LI et al., 2019; FAN et al., 2018; ZHANG et al., 2018; KHAN et al., 2019; HOANG et al., 2020; DU XING et al., 2018).

Overall survival was established as a secondary outcome in the primary studies, it was not possible to identify the reproducibility of the benefit as seen before in Progression-free Survival reflected in overall survival gain in any of the retrieved studies, nor in the meta-analysis performed. Isbary *et al.*, suggest that this may be due to the patient's crossing mechanism between the control and experimental treatment arms (2018). Another motive arise for these findings are the use of subsequent therapies by the patient, that could also impact the overall outcome assessed.

Diseases that have multiple options for follow-up and treatment sequence are the most influenced, as is the case with NSCLC. A possible and very attractive solution for researchers is to exchange OS for substitute outcomes, such as PFS, response rate and disease control rate; indicating that this may have been a strategy followed by the authors of the primary studies (MACHADO et al., 2010; NAKASHIMA et al., 2016).

The impact of reducing the risk of death found for overall survival would be of 32% in the meta-analysis performed (HR 0.68; 95% CI: 0.43-1.08;  $p = 0.10$ ); however, the result crosses the non-effect interval, and has no statistical significance, so it is not possible to affirm if there is any real benefit of using intervention therapy.

It is not clear, when analyzing the RCT data, whether patients who started treatment in the control arm and migrated to therapy with experimental medication, when they were in a more advanced stage of the disease, experienced or not the same benefit as those who received intervention treatment from the moment of randomization (MORGAN et al., 2017; SOLOMON et al., 2018; WU et al., 2018). In addition, crossover for OS were adjusted for patients who switched from chemotherapy to crizotinib; however, no correction was made for patients who changed the treatment of crizotinib to other subsequent therapies (MORGAN et al., 2017). It is considered that all these factors are plausible causes of interference in the OS results and make impossible to perform a correct analysis of the data.

An important issue to be pointed out is that in none of the studies was it indicated which of the variants of ALK fusion was found in the patients, nor was a subgroup analysis of these variations performed. It is possible that this is an influencing factor in the differential response to crizotinib in non-small cell lung cancer *ALK+* (YOSHIDA et al., 2016; CHA et al., 2016).

In view of all these limitations presented, there is a need to expand the research in new primary trials considering all these variables and to investigate whether these are the possible points of restriction of the use of crizotinib.

It is noteworthy that the drug intervention analyzed in this work is available for use in clinical practice; however, it is suggested that future studies be carried out to analyze the budgetary impact and cost-effectiveness within the scope of Brazilian public health, using the data described here.

Although this meta-analysis demonstrated the promising efficacy of crizotinib in *ALK+* NSCLC, limitations must be addressed as the inevitable selection bias caused by the inclusion of few studies not permitting to conduct the bias analyses, and only retrospective cohort studies were added. As we have stated, there was significant existing heterogeneity among the included studies, which might stem from differences in patient baseline characteristics, prior treatment regimens, and underlying genetic events.

## Conclusion

This meta-analysis proved that compared to chemotherapy, treatment with crizotinib is superior in relation to progression-free survival in patients with non-small cell lung cancer *ALK+*. The apparent lack of a global survival benefit probably reflects the effects of a confusion bias due to the cross-treatment allowed in randomized clinical trials and other limitations presented in the discussion session.

We conclude that it is possible that in patients with NSCLC *ALK+*, with good status performance, there is an increase in Progression-free Survival, while treated with crizotinib compared to conventional chemotherapy, without increasing the probability of overall survival. However, the efficacy and effectiveness of crizotinib in patients with positive non-small cell lung cancer EML4-ALK requires confirmation of primary results, in a preferably masked study design, which respects the initial randomization and makes subgroup stratification by genetic variations of ALK.

**Acknowledgements** The authors would like to thank Professor Francisco de Assis Acúrcio and Dr. Pedro Nazareth Aguiar Junior for the support, adjustments and useful advice that improved this article.

## References

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

CHA, Y. J.; KIM, H. R.; SHIM, H. S. Clinical outcomes in ALK-rearranged lung adenocarcinomas according to ALK fusion variants. **Journal of Translational Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1–10, 2016.

CHEN, G. et al. A large, single-center, real-world study of clinicopathological characteristics and treatment in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. **Cancer Medicine**, v. 6, n. 5, p. 953–961, 2017.

CLINICALTRIALS.GOV. **clinicaltrials**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/>>.

CUI, S. et al. Is there a progression-free survival benefit of first-line crizotinib versus standard chemotherapy and second-line crizotinib in ALK-positive advanced lung adenocarcinoma? A retrospective study of Chinese patients. **Cancer Medicine**, v. 5, n. 6, p. 1013–1021, 2016.

DU, X. et al. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Thoracic Cancer**, v. 9, n. 4, p. 423–430, 2018a.



- DU, X. et al. Efficacy and safety of crizotinib for treatment of ALK-positive NSCLC: a meta-analysis. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 11, n. 11, p. 11763–11771, 2018b.
- DUMA, N.; SANTANA-DAVILA, R.; MOLINA, J. R. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 8, p. 1623–1640, 2019.
- EGGER, M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **British Medical Journal**, v. 315, n. 7109, p. 629–634, 1997.
- EISENHAUER, E. A. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). **European Journal of Cancer**, v. 45, n. 2, p. 228–247, 2009.
- FAN, J. et al. The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. **Cancer Medicine**, v. 7, n. 10, p. 4993–5005, 2018.
- FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 8, p. 1941–1953, 2019.
- WUNSCH FILHO, Victor et al . Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. *Rev. bras. epidemiol.*, São Paulo , v. 13, n. 2, p. 175-187, June 2010 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2010000200001&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2010000200001&lng=en&nrm=iso)>. access on 05 Jan. 2021. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2010000200001>.
- GAINOR, J. F. et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK -rearranged lung cancer. **Cancer Discovery**, v. 6, n. 10, p. 1118–1133, 2016.
- GLOBOCAN. **New Global Cancer Data**: Disponível em: <<https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>>.
- GUYATT, G. et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 66, n. 2, p. 151–157, 2013.
- GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - Imprecision. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 12, p. 1283–1293, 2011.
- HARTLING, L. et al. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments. **Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments**, 2012.
- HIGGINS, JPT, CHURCHILL, R, CHANDLER J, C. M. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1.0**. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook/current>>.
- HIGGINS, J. P. T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **British Medical Journal**, v. 327, n. 7414, p. 557–560, 2003.
- HOANG, T. et al. Efficacy of crizotinib, ceritinib, and alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer treatment: A meta-analysis of clinical trials. **Cancers**, v. 12, n.

3, 2020.

INCA. **Estimativa | 2020 Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: [s.n.].

JIN, Y. et al. A real- world study of treatment patterns and survival outcome in advanced anaplastic lymphoma kinase- positive non- small- cell lung cancer. **Oncology Letters**, v. 15, n. 6, p. 8703–8710, 2018.

KHAN, M. et al. ALK inhibitors in the treatment of ALK positive NSCLC. **Frontiers in Oncology**, v. 9, n. JAN, 2019.

KWAK, E. L. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non–Small-Cell Lung Cancer. **The new england journal of medicine**, v. 363, p. 1693– 703., 2010.

LI, T. et al. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: Implications for current and future therapies. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 8, p. 1039–1049, 2013.

LI, X. et al. Efficacy and safety of crizotinib in advanced or recurrent ALK-positive non-small cell lung cancer. **Chinese Journal of Lung Cancer**, v. 22, n. 8, p. 488–493, 2019.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, 2009.

LITIÈRE, S. et al. RECIST 1.1 for response evaluation apply not only to chemotherapy-treated patients but also to targeted cancer agents: A pooled database analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 13, p. 1102–1110, 2019.

MACHADO, K. K. et al. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 5, p. 514–516, 2010.

MOHER, D. et al. Evaluation of ASTM Standard Test Method E 2177, 6 Retroreflectivity of Pavement Markings in a Condition of 7 Wetness. **Systematic Reviews**, n. January, p. 1–9, 2015.

MOHER, D.; BOOTH, A.; STEWART, L. How to reduce unnecessary duplication: Use PROSPERO. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 121, n. 7, p. 784–786, 2014.

MOLDAVER, D. et al. Development, validation and results from the impact of treatment evolution in non-small cell lung cancer (iTEN) model. **Lung Cancer**, v. 139, n. July 2019, p. 185–194, 2020.

MORGAN, P. et al. Crizotinib for Untreated Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. **PharmacoEconomics**, v. 35, n. 9, p. 909–919, 2017.

NAKASHIMA, K. et al. Progression-free survival, response rate, and disease control rate as predictors of overall survival in phase III Randomized controlled trials evaluating the first-line chemotherapy for advanced, locally advanced, and recurrent non-small cell lung Carcino. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 11, n. 9, p. 1574–1585, 2016.

**NCCN. Non-Small Cell Lung.**

NCI. **NATIONAL CANCER INSTITUTE**. Disponível em:

<[https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60)

OUZZANI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews.

**Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 2016.

PAGE, M. J.; SHAMSEER, L.; TRICCO, A. C. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. **Systematic Reviews**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2018.

SHAW, A. T. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 25, p. 2385–2394, 2013.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ (Online)**, v. 358, p. 1–9, 2017.

SKOULIDIS, F.; HEYMACH, J. V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 19, n. 9, p. 495–509, 2019.

SOLOMON, B. J. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 23, p. 2167–2177, 2014.

SOLOMON, B. J. et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in alk-mutation-positive non-small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 22, p. 2251–2258, 2018.

STEWART, L.; MOHER, D.; SHEKELLE, P. Why prospective registration of systematic reviews makes sense. **Systematic Reviews**, v. 1, n. 1, p. 7–10, 2012.

STOICA, G. E. et al. Identification of Anaplastic Lymphoma Kinase as a Receptor for the Growth Factor Pleiotrophin. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 20, p. 16772–16779, 2001.

SULLIVAN, I.; PLANCHARD, D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: The latest evidence and developments. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, v. 8, n. 1, p. 32–47, 2016.

TRAVIS, W. D. 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**, v. 10, n. 9, p. 1243–1260, 2015.

TSIMAFEYEU, I. et al. Overall survival of patients with ALK-positive metastatic non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: Nationwide cohort study. **Journal of Global Oncology**, v. 2019, n. 5, p. 1–7, 2019.

WANG, M. et al. Crizotinib Versus Chemotherapy on ALK-positive NSCLC: A Systematic Review of Efficacy and Safety. **Current Cancer Drug Targets**, v. 19, n. 1, p. 41–49, 2018.

WU, Y. L. et al. Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 13, n. 10, p. 1539–

1548, 2018.

YOSHIDA, T. et al. Differential crizotinib response duration among ALK fusion variants in ALK-positive non-small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 28, p. 3383–3389, 2016.

ZHANG, B. et al. Characteristics and Response to Crizotinib in ALK-Rearranged, Advanced Non-Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NA-NSCLC) Patients: a Retrospective Study and Literature Review. **Targeted Oncology**, v. 13, n. 5, p. 631–639, 2018.

ZHENG, M. Classification and Pathology of Lung Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 25, n. 3, p. 447–468, 2016.

ZHOU, J. et al. Crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer versus chemotherapy as a first-line treatment. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 1–8, 2018.